

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütz, Münster
H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

106. Band · Heft 6

1954



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin

Zeitschrift für Biologie

106. Band, Heft 6 (Seiten 395—474)

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. Westf.

Günther Andree und Doz. Dr. H. W. Müller-Limmroth, Die Erregbarkeit der Retina unter Belichtung. Mit 7 Abbildungen 395

Dr. Margret Lemaître, Der Einfluß der Temperatur auf die elektrische Hirntätigkeit des Frosches. Mit 4 Abbildungen 415

Dr. Margret Lemaître, Der Einfluß der Temperatur auf das Elektrocorticogramm der Ratte. Mit 5 Abbildungen 426

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien

Elisabeth Bukovics und Dr. F. X. Wohlzogen, Biologische Auswertungen unter Verwendung von Sequentialtestverfahren. Mit 6 Abbildungen 436

Aus der Physiologischen Anstalt der Humboldt-Universität Berlin

Prof. Dr. E. von Skramlik, Über die Folgen der Verwendung der Hände im gekreuzten Tastbereich. Mit 5 Abbildungen 460

Die Lieferung der besprochenen und angezeigten Bücher und Zeitschriften erfolgt durch jede gute Buchhandlung

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84,
von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 53 3 35, 51 5 46,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Für ständige Bezieher je Heft DM 12.50, der Band DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf mit Aufschlag.

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. med. Schütz)

Die Erregbarkeit der Retina unter Belichtung

I. Mitteilung

Von Günther Andrée und Heinz Wolf Müller-Limmroth

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 3. November 1953

A. Einleitung und Fragestellung

Der polyphasische Kurvenverlauf des Elektretinogramms (ERG) läßt darauf schließen, daß er sich aus mehreren an sich einfachen, monophasischen Komponenten zusammensetzt. Mehrere Autoren haben den Versuch unternommen, eine solche Differenzkonstruktion des ERG zu schaffen. Von diesen Konstruktionen gelten die von *Piper*²⁵ und *Granit*¹¹ heute im allgemeinen als die wahrscheinlichsten. Dabei ist beider Terminologie nicht ganz übereinstimmend, doch ist diejenige von *Granit*¹¹ heute allgemein gebräuchlich; sie liegt dieser Arbeit zugrunde.

Beide Autoren nahmen drei Monophasien an, durch deren Interferenz das ERG entstanden sein soll: Eine negative reine Monophasie, P_{III} genannt, eine mehr oder weniger monophasische positive Komponente P_{II} und eine positive Phase P_I . P_I ist verantwortlich für die Entstehung der c-Welle, aus der Interferenz der Phasen P_{II} und P_{III} ergeben sich a-, b- und d-Welle. In jüngster Zeit haben sich Müller-Limmroth und Andrée²⁴ erneut mit dem Problem der Differenzkonstruktion des ERG befaßt.

Ebenso wie *Granit*¹¹ unternahmen sie den Versuch auf pharmakologischem Wege die einzelnen Teilphasen zu isolieren. Wenn man auch auf diesem Wege bei Wahl der geeigneten Pharmaka zu befriedigenden Ergebnissen gelangen kann, so kann man doch nicht mit Sicherheit voraussagen, ob und in welchem Ausmaß Pharmaka in der Lage sind, einzelne Teilphasen zu schädigen und andere hervorzuheben, ohne die isolierte Teilphase selbst zu verändern. Aus diesem Grunde müssen derartige Ergebnisse auf ihre Richtigkeit mit anderen Mitteln geprüft werden. Ein anderer Weg zur Untersuchung der Phasenanalyse führt über die Doppelreize, d. h. das Verhalten des ERG auf zwei in zeitlich wechselndem Abstand gegebene Lichtreize.

Einhoven und *Jolly*⁸ beschrieben 1908 eine charakteristische Veränderung im ERG, wenn dem untersuchten Auge zwei Lichtreize kurz nacheinander angeboten wurden. Sie fanden, daß bei Beginn der zweiten Belichtung der Off-Effekt (d-Welle) des ersten ERG sofort abgebrochen wurde. Dieser schnelle Abfall zur Nulllinie ging unmittelbar in die ungewöhnlich

tiefe a-Welle des zweiten ERG über, von der aus sich wiederum die b-Welle des zweiten ERG erhob. Den gleichen Befund bekam 1911 Piper²⁵. Der Off-Effekt kann in jeder Phase seines Ablaufes von einer erneuten Belichtung wieder abgebrochen werden. Danach erscheint dann die a- und b-Welle des neuen Lichtreizes.

Granit und Riddell¹⁶ unternahmen mit dieser Fragestellung 1934 weitere systematische Versuche. Sie setzten einen Lichtreiz von 40 msec einmal in 120 msec, zum anderen in 270 msec Abstand von einem länger dauernden Lichtreiz. Dabei fanden sie unter anderem spezifische Unterschiede der Reizbeantwortung bei Dunkel- (DA) und Helladaptation (HA). Bei DA ergab sich nur ein geringer Off-Effekt und erst bei 270 msec Abstand eine auch nur gering ausgeprägte negative Kerbe im Off-Effekt, an die sich wieder eine erneute Positivität anschloß. Bei HA hingegen brachte ein neuer Lichtreiz schon 120 msec nach Beendigung von Reiz 1 den oben beschriebenen tiefen negativen Einbruch (negative notch) in den jetzt gut ausgeprägten Off-Effekt. Naturgemäß ist diese „negative notch“ um so größer, je größer der Off-Effekt ist. Dieser Befund bringt ein Ergebnis von Piper²⁵ in Erinnerung. Er bemerkte, daß einige Versuchstiere z. B. Frosch, Taube und Eule auf Belichtung mit einem guten Off-Effekt reagierten. Andere hingegen — Katze, Kaninchen usw. — einen solchen vermissen ließen.

Adrian und Matthews¹ zählten die Impulsfrequenz im N. opticus unter Belichtung aus. Diese Impulsfrequenz, graphisch aufgetragen in Abhängigkeit von der Belichtungszeit, ähnelt in Form und Ablauf einem ERG sehr; m. a. W. eine Positivität im ERG entspricht einer Erregung des N. opticus, eine Negativität aber einer Hemmung. Eine Positivität wäre der Phase P_{II}, eine Negativität jedoch der Phase P_{III} zuzuordnen. Da ein gut ausgeprägter Off-Effekt auf das Vorhandensein einer gut ausgeprägten Phase P_{III} schließen läßt, so nannte Granit¹¹ diese Retina I-Retina (I = inhibition = Hemmung). Entsprechend nannte er Retinae ohne oder mit nur geringem Off-Effekt E-Retina (E = excitation = Erregung) wegen des hier vorliegenden Vorherrschens der den N. opticus erregenden Phase P_{II}. Wenn es im ERG auf Doppelreize charakteristische Veränderungen gibt, so müßten diese Veränderungen auch im Impulsmuster des N. opticus zu erkennen sein; denn wenn der Off-Effekt durch Wiederbelichtung abgebrochen werden kann, so müßte ebenso das dem Off-Effekt zugeordnete Impulsmaximum im N. opticus durch Wiederbelichtung gehemmt werden können. In der Tat wurden diese Hemmungserscheinungen von Granit und Therman^{18, 19} beschrieben und mit dem Ausdruck „praexcitatory inhibition“ belegt, da es sich hier um eine Hemmungserscheinung handelt, die einer neuerlichen Erregung kurz vorausgeht, die also im ERG der „negative notch“ entspricht. Kurze Zeit später wurde dieser Befund von Hartline^{20, 21} bestätigt. Es würde in diesem Zusammenhang zu weit führen, auf die umfangreichen und bahnbrechenden Forschungen von Granit und seiner Schule^{14, 15} bezüglich der Elementtypen in der Retina näher einzugehen.

Müller-Limmroth u. André²⁴ beobachteten kürzlich bei einer Bearbeitung dieses Problems ebenso wie Granit und Riddell¹⁶, daß diese negative Kerbe nie die Nulllinie erreicht (die Linie des kompensierten Bestandpotentials), sondern immer darüber bleibt; daß also — wenn man so will — die Nulllinie des zweiten ERG höher verläuft als die ursprüngliche. Das bedeutet aber, daß es nicht nur eine praeexcitatorische Hemmung gibt, sondern daß auch das erste ERG — obwohl es schon vorbei ist — elektrisch auf das folgende ERG einzuwirken vermag. Dieser Befund ist auch aus anderen Ergebnissen bekannt. Granit und Riddell¹⁶ geben an, die sich an die „negative notch“ anschließende Positivität könne erst dann als b-Welle angesprochen werden, wenn der zweite Lichtreiz zeitlich nach Erreichen des Scheitels des Off-Effektes gesetzt wird. Wird er früher gesetzt, so könne die Amplitude der Positivität nicht über die des Off-Effektes hinaus gelangen. M. a. W. beeinflußt also ein Off-Effekt den ihm folgenden On-Effekt. Granit^{12, 13} hat wiederum den entsprechenden Befund an den Aktionsimpulsen des N. opticus sichtbar machen können. Er bewies, daß auch nach Ablauf einer Erregung im N. opticus die Aktivität der Elemente der Retina gehemmt werden kann. Diese durch die abgelaufene Erregung verursachte Hemmung, der er die Bezeichnung „postexcitatory inhibition“ gab, müßte dann natürlich auch auf den folgenden On-Effekt hemmend wirken. Dodt⁷, der diese Verhältnisse beim Menschen untersuchte, kam zu einem entsprechenden Ergebnis. Er konnte, obwohl die menschliche Retina einen Off-Effekt meist vermissen läßt, sowohl prae- als auch postexcitatorische Hemmung nachweisen. Er beschreibt wie Granit und Riddell¹⁶, daß die zweite b-Welle mit zunehmendem Abstand vom Off-Effekt allmählich größer wurde, die postexcitatorische Hemmung also an Wirkung verlor, wobei ganz allgemein nach Granit^{12, 13} das Ausmaß dieser Hemmungserscheinung abhängig ist von der Dauer und Intensität des Lichtreizes. Ganz im Gegensatz dazu erhielten Müller-Limmroth und André²⁴ jedoch beim Froschauge in jedem Augenblick des Setzens eines zweiten Lichtreizes in einen Off-Effekt eine voll ausgeprägte b-Welle. Wurde dieser zweite Reiz so früh gesetzt, daß der Off-Effekt sich noch in der ansteigenden Phase befand, so überragte diese b-Welle in ihrer Amplitude den abgebrochenen Off-Effekt um ein Beträchtliches.

Im gleichen Sinne wie die Doppelreizversuche vermögen auch Versuche mit Flimmerbelichtung Aufklärung über Funktion und Bedeutung des ERG zu geben. Solche Versuche sind in großer Zahl von den verschiedensten Autoren angestellt worden, ohne daß die Möglichkeit wäre, auf die Ergebnisse im einzelnen näher einzugehen.*

Alle diese Versuche zeigen übereinstimmend die gegenseitige Beeinflussung zeitlich aufeinanderfolgender Lichtreize. Die Analyse zeitlich nebeneinander laufender Lichtreize ist aber bisher noch kaum untersucht worden. Solche Versuche scheinen uns nicht unwichtig zu sein, kann man doch mit ihrer Hilfe Auskunft über Bahnungs- und Hemmungsvorgänge im Auge während einer Belichtung geben.

* Müller-Limmroth und André: Pflügers Arch. 257 (1953): 216

Einen interessanten Beitrag hierzu lieferten *Granit, Rubinstein und Therman*¹⁷. Bei gleichzeitiger Belichtung zweier in 0,3 mm Abstand benachbarter Areale erhielten sie ein ERG von nahezu doppelt so hoher Amplitude wie bei einem Einzelreiz. Bei unmittelbar hintereinander folgender Belichtung beider Areale ergaben sich nicht zwei in irgendeiner Form voneinander abgesetzte ERG, sondern ein kontinuierliches. Dieser letzte Befund konnte mit einer anderen Methodik von *Fry und Bartley*⁹ gleichzeitig bestätigt werden.

Allerdings ist es die Frage, ob man diesen Befund so ohne weiteres verallgemeinern kann, deckten sich doch die gereizten Areale in beiden Fällen nicht, sondern sie waren nur mehr oder weniger benachbart. Mit Sicherheit jedoch liefern uns diese Versuche den Beweis einer räumlichen Summation in der Retina. Weiter sind grundsätzlich Interaktionserscheinungen schon im Verlauf eines ERG wahrscheinlich gemacht.

Solche Versuche mit gleichzeitig laufenden oder einander „überschneidenden“ Belichtungen können daneben die Antwort auf eine bisher noch unbeantwortete Frage geben: Die Frage nach der Refraktärphase des Auges als Gesamtsinnesorgan.

Zwar hat *Riggs*²⁶ eine Refraktärphase des einzelnen Photoreceptors nachgewiesen. Sie soll erst rasch, dann langsamer verschwinden. *Bishop*³ hat, auch zusammen mit *O'Leary*⁴, bei rhythmischer Reizung des N. opticus von einer bestimmten Frequenz ab eine Refraktärphase der Sehrinde zeigen können — vom Standpunkt der Lichtempfindung eine wichtige Feststellung.

Ein Hinweis auf eine Refraktärphase im ERG bietet auch die Ansicht von *Piper*²⁵ sowie *Creed* und *Granit*⁶, nach denen sich die b-Welle unabhängig von der Art der Belichtung (Flimmer oder Kontinuität) entwickelt, schon von kürzesten Lichtblitzen aufgelöst wird und neuerliche Lichtblitze diese Phase des ERG erst dann durchbrechen können, wenn das Netzhautpotential wieder den abfallenden Schenkel der b-Welle erreicht hat. Nun ist der Begriff der Refraktärphase — wie wir ihn von anderen Organen her kennen — ein sehr streng festgelegter. Für das Auge als Sinnesorgan kann man ihn in dieser Form wohl nicht verwenden, denn das Auge reagiert in seiner Gesamtheit ja nicht nach dem Alles- oder Nichts-Gesetz, mithin wird die Reizstärke des primären Reizes eine wesentliche Rolle spielen. Man wird daher gezwungen sein, das Verhältnis der Reizintensitäten beider Lichtreize zueinander in möglichst weite Grenzen zu variieren. Daneben darf man die Reizdauer wohl nicht zu kurz wählen, um ein vollständiges ERG mit allen anerkannten Merkmalen eines solchen zu erhalten. Die hierfür nötige Zeit der Belichtung wird von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben. So z. B. fanden *v. Brücke* und *Garten*⁵ sowie *Gotch*¹⁰ im Frosch-ERG eine d-Welle erst bei Belichtungsdauern ab 1 sec. Letzterer fand sie außerdem mit zunehmender Belichtungsdauer größer werdend. *Müller-Limmroth*²³ gibt an, daß die Reizdauer wenigstens 0,33 sec betragen muß, um eine sichtbare d-Welle zu erhalten.

Der Einfluß der Adaptation auf das ERG wurde oben bereits beschrieben¹⁶. Es ist wahrscheinlich, daß auch Versuche mit parallellaufenden Doppelreizen davon nicht unbeeinflusst bleiben. Es wird also nötig sein, auch die Verhältnisse der Adaptation in den Versuchen mit zu berücksichtigen. So wird man das Thema einer sich mit diesen Dingen befassenden Arbeit nicht zu eng fassen dürfen, sondern besser ganz generell die Erregbarkeit der Retina während einer Belichtung — eines ERG — untersuchen müssen.

Diese Versuche anzustellen und richtig zu deuten soll Sinn und Zweck der vorliegenden Arbeit sein. Dabei ist ganz offensichtlich der eingeschlagene Weg nicht der einzige, der zur Beantwortung der gestellten Fragen führen kann. Man könnte über die Methode der elektrischen Reizung der Retina und über die dabei auftretenden Phosphene z. B. oder durch rein subjektive Beobachtungen an der menschlichen Versuchsperson das gleiche Problem auch von anderer Seite her angehen. Auch könnte man die Opticusimpulse — den AS des N. opticus — hierfür verwenden, wenngleich diese wohl nicht sehr geeignet sein werden. Wenn die Verff. dennoch den Weg über das ERG einschlugen, so lag das daran, daß sie sich hier den objektiv größten Erfolg mit den geringsten Mitteln erhofften.

Die Ergebnisse seien im Folgenden mitgeteilt.

B. Methodik

Die Versuche wurden ausnahmslos an isolierten Froschbulbi durchgeführt. Über Reihenfolge und Einzelheiten der Präparation des Bulbus sowie der Methodik der Ableitung und Registrierung der Potentiale unterrichtet ausführlich die Arbeit von Müller-Limmroth²³, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen wird.

Der fertig präparierte Bulbus wurde auf ein kleines Stativ gelegt. Dieses Stativ besteht aus einem Plexiglas-Kegelstumpf, der oben eine der Form des Froschbulbus angepaßte, halbkugelförmige Vertiefung trug. In diese Aussparung konnte seitlich eine Elektrode eingebracht werden, die so an die Unterfläche des Bulbus zu liegen kam. Dieser eigentliche Bulusträger war auf einem Aluminiumtischchen befestigt und konnte hier mittels dreier Gewindetribe in alle drei Richtungen des Raumes bewegt werden, um das Präparat richtig in den Strahlengang und Brennpunkt der Belichtungslampen zu bringen. Zwei Elektrodenhalter waren mit dem Bulusträger fest verbunden und machten so dessen Bewegungen mit, ohne den Bulbus selbst zu verschieben.

Belichtet wurde mit zwei 6 V - 4 A-Lampen. Diese beiden Lampen waren von folgender Bauart (Abb. 1): Die Lichtquelle befand sich im Brennpunkt eines Kondensors von + 20 dptr. Von diesem Kondensor aus ging der Strahlengang des Lichtes parallel weiter und wurde durch eine zweite Linse von + 2 dptr wiederum konvergent gemacht. Diese optischen Systeme beider Lampen waren zentriert, d. h. sie besaßen eine gemeinsame optische Achse. Die aus beiden Lampen austretenden, gegeneinander gerichteten Strahlenbündel wurden mittels zweier Planspiegel (1) nach unten abgelenkt. Die punktförmigen Abbildungen der Lichtquellen im Brennpunkt der Frontlinse — Brennweite 50 cm — wurden zur Deckung gebracht. Auf diese Weise war es möglich, ein und dieselbe Stelle der Netzhaut doppelt zu belichten.*

Im Abschnitt des parallelen Strahlenganges zwischen Kondensor und Frontlinse war in jeder Lampe ein log-teilender Graukeil (2) zur stufenlosen Intensitätsänderung der Lichtquelle angebracht. Weiterhin befand sich dort ein Photo-

* Für methodische Anregungen sind Verff. besonderen Dank Herrn Dr. E. Riekman, Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig, schuldig.

verschluß von der Bauart Leica* (Schlitzverschluß) (3), der Belichtungszeiten zwischen 0,001—1 sec und darüber gestattete. Beide Lampen waren an ein würfelförmiges Metallgehäuse fest angeschraubt.

In diesem „Kasten“ befand sich die eigentliche Apparatur zur Auslösung der beiden Lichtreize sowie zur Festsetzung ihrer Dauer. Von einem Grammophonmotor (4) wurden zwei sich im Strahlengang der Lampen befindliche Sektorenscheiben (5) mit einer Umlaufgeschwindigkeit von 4 sec angetrieben. Beide Sektorenscheiben waren durch eine Steckachse miteinander verbunden und konnten so gegeneinander verschoben werden. Den Grad dieser Verdrehung konnte man an zwei zwischen den Sektorenscheiben befindlichen kleineren Speichenscheiben (6) ablesen, die mit je einer Skala ausgestattet waren. Jede dieser Speichenscheiben war mit einer Sektorenscheibe fest verbunden. Wie die Scheiben einer Kupplung wurden sie zusammengepreßt und hielten so die beiden Sektorenscheiben in der jeweils eingestellten Verdrehung zueinander fest. Die Sektorenscheiben hatten einen Umfang von 1 m. Bei einer Umlaufgeschwindigkeit von $\frac{1}{4}$ Umdrehung/sec entsprachen 250 mm Umfangabschnitt oder 90° Mittelpunktswinkel einer Zeit von 1 sec. Sie besaßen einen freien Sektor von

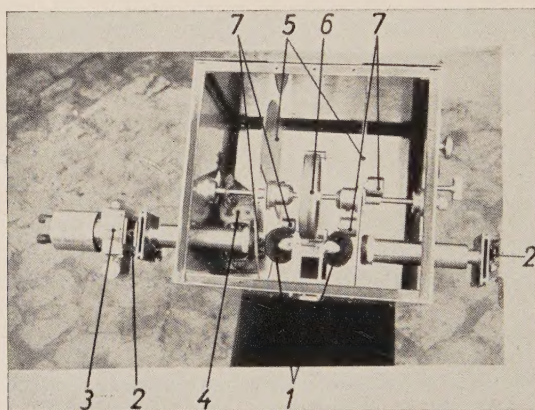


Abb. 1. Apparatur zur Auslösung von Doppelreizen.
(Erklärung s. Text).

$180^\circ = 500$ mm, der den Lichtstrahl einer Lampe freigeben konnte. Das entsprach einer Reizdauer von 2 sec (s. Umlaufzeit). Diese Reizdauer konnte noch durch einen verschieblichen Sektor, der den freien Ausschnitt beliebig weit abdecken konnte, variiert werden.

Da auch die Skala der Kupplungsscheiben mit einer entsprechenden Einteilung versehen war, so war es möglich, die beiden Sektorenscheiben in Abständen von 1 mm, also jeweils 4 msec, gegeneinander zu verschieben. Stand z. B. von den Skalen der Kupplungsscheiben eine auf 0, die zweite aber auf 200, so wurde der zweite Lichtreiz erst $200 \times 4 = 800$ msec nach Beginn des Reiz 1 ausgelöst.

Durch Kontergewichte (7) waren die festen, sowie die verschieblichen Sektoren so weit austariert, daß sie sich in jeder Stellung absolut im Gleichgewicht befanden. Naturgemäß wurde die ganze bewegliche Anlage dadurch etwas schwerfällig, da aber die Sektorenscheiben ohnehin nur „im fliegenden Start“ mit Sicherheit die Gesamtumlaufzeit von 4 sec hatten, so wurde dieser Umstand unwichtig; denn während eines Versuches lief die Apparatur ununterbrochen, ebenso wie auch die beiden Belichtungs Lampen während des Versuches ständig brannten, nur ihre Photoverschlüsse waren geschlossen. Durch einen

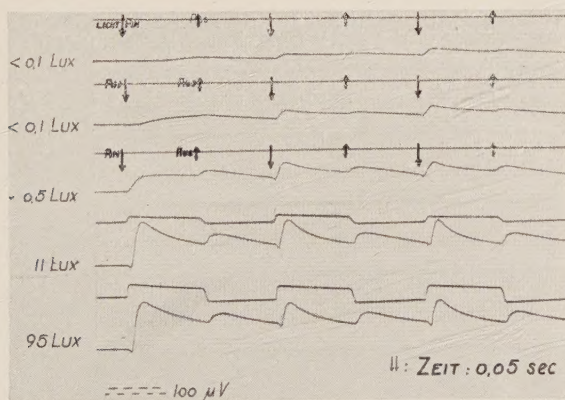
* Herrn Dr. Freund — Firma Leitz, Wetzlar — sind Verff. für die Überlassung der beiden notwendigen Leicaverschlüsse zu großem Dank verpflichtet.

akustischen Umlaufanzeiger, der über den Stand der Sektorenscheiben genau Auskunft gab, konnte leicht der Augenblick gewählt werden, in dem gerade beide Sektorenscheiben die Lampen verdeckten, um jetzt mittels eines Fernauslösers die beiden Leicaverschlüsse an den Lampen zu öffnen und sie nach Ende der Belichtung wiederum zu schließen. Die Sektorenscheiben drehten sich unmittelbar vor den Frontlinsen der Lampen, außerdem waren sämtliche Metallteile der Apparatur schwarz mattiert, so daß durch diese beiden Maßnahmen ein nach dem Öffnen der Photoverschlüsse etwa auftretendes Streulicht vollständig absorbiert wurde. Der Kasten war allseitig verschlossen, die obere Platte in Scharnieren beweglich und nach oben aufklappbar. In der Bodenplatte befand sich ein rechteckiges Loch, durch das die konvergenten Strahlenbündel beider Lichtquellen hindurchfielen. Auch dieses Loch besaß einen Photoverschluß. Unterhalb der Lichtaustrittsstelle befand sich ein Photoelement, das von beiden Strahlenbündeln tangential mitbelichtet wurde. Es diente der Reizmarkierung. Bei Bedarf konnte man etwaige Unstimmigkeiten der Lage beider Brennpunkte durch zwei weitere, gegeneinander verschiebbliche Konvexlinsen korrigieren, von denen jede im Strahlengang einer Lampe lag. Sie dienten so vornehmlich als Prismen. In diesem Brennpunkt beider Lampen befand sich auf dem schon oben erwähnten Präparattischchen der Froschbulbus. Der gemeinsame Brennpunkt hatte eine Größe von ca. 6 mm². Hieraus und aus der jeweils angegebenen Luxzahl läßt sich die Größe des Lichtstromes Φ (Lumen) leicht errechnen. (Lumen = Lux \times Fläche.)

C. Ergebnisse

Noch während der Vorversuche konnte ein interessanter Befund erhoben werden: Es ist allgemein bekannt, daß bei aufeinanderfolgenden Belichtungen — in unserem Falle wurde eine Frequenz von 0,5 Hz gewählt,

Folgen von ERG bei verschiedenen Reizintensitäten



Dunkeladaptation: 1 min

Reizlicht: Weiß

Abb. 2. Folgen von jeweils 3 Belichtungen mit wechselnder Ausgangsintensität. Die Intensität der 3 Belichtungen während einer solchen Folge ist konstant.

d. h. jeweils 1 sec Belichtung wechselte mit 1 sec DA ab — die Amplitude und Steilheit ($\mu\text{V}/\text{msec}$) der b-Welle des ersten Reizes größer ist als die der folgenden, und daß mit zunehmender Reizzahl bis zu einem gewissen Grade die b-Wellen kleiner und kleiner werden. Nimmt man diesen Ver-

such jedoch bei verschiedenen Reizintensitäten vor, so ergibt sich ein spezifischer und recht merkwürdiger Unterschied zwischen großen und sehr kleinen Reizen (Abb. 2). Bei größeren trifft der obige Befund zu, doch bei kleinen ergibt sich ein genau umgekehrtes Verhalten. Während auf die erste Belichtung kaum eine regelrechte b-Welle folgt, bei noch geringeren Intensitäten eine elektrische Antwort der Retina überhaupt kaum auftritt, resultiert schon bei der zweiten Belichtung ein vollständiges ERG mit allen Wellen trotz der gleichen sehr geringen Reizintensität. Sogar noch das dritte ERG ist größer und ausgeprägter als das zweite.

(Zur Erklärung der Abbildung: Die geringen Reizintensitäten lagen unterhalb der Schwelle des zur Reizmarkierung benutzten Photoelementes, so daß eine Reizmarkierung auf den Kurven hier nicht zu sehen ist. Das gleiche tritt naturgemäß auch während der übrigen Versuche wiederholt ein, ohne daß dieses von Bedeutung wäre; denn zur Feststellung des Reizabstandes war die Reizmarkierung nicht erforderlich. Der Abstand der beiden Reize voneinander konnte an der Belichtungsanordnung direkt abgelesen werden — s. Methodik.)

Eine richtige Deutung dieses Ergebnisses ist nicht leicht zu geben. Man ist geneigt, an eine zeitliche Summation zu denken, doch dürfte auch diese kaum eine ausreichende Erklärung bieten. Es wird noch weiter unten näher darauf einzugehen sein.

Vor den eigentlichen Versuchsergebnissen sei als Beispiel eine der zugrundeliegenden Versuchsreihen kurz beschrieben (Abb. 3). Man erkennt, daß der schwächere Reiz 1200 msec vor Beginn des stärkeren Reizes ausgelöst wird. Dieser Abstand vermindert sich immer mehr, bis schließlich beide Reize zu gleicher Zeit ausgelöst werden. Dann aber wird der stärkere Reiz als erster gegeben, bis wiederum der Abstand zwischen dem jetzt stärkeren Reiz 1 und dem schwächeren zweiten Reiz 1200 msec beträgt. Bei Bedarf d. h. in den Versuchen mit kleineren Reizintensitäten, wurden die Versuche bis auf jeweils 1600 msec Abstand ausgedehnt. Natürlich ist es klar, daß eine so umfangreiche Versuchsreihe nicht mit nur einem einzigen Auge durchgeführt werden konnte. Zu dem gezeigten Versuch wurden z. B. 3 Bulbi verwandt. (Der Übersichtlichkeit wegen wurden die an besonders suspekten Punkten eingefügten Zwischenwerte in der Abbildung fortgelassen.) Um weiter den Einfluß der Ermüdung oder des Absterbens auszuschalten wurde jeder Versuch zweimal — in umgekehrter Reihenfolge — durchgeführt.

Die statistische Auswertung all dieser Versuchsreihen ergibt folgendes Bild:

Belichtet man ein dunkeladaptiertes Froschauge mit einem Lichtreiz (weißes Licht) von der Intensität 120 Lux (in dieser Arbeit = 100 % gesetzt) und der Dauer 1 sec und setzt man in das aus diesem Reiz resultierende ERG einen zweiten der gleichen Dauer aber von einer Intensität von nur 0,6 Lux — also gleich 0,5 % der Intensität des ersten Reizes — so stellt man fest, daß erst weit nach Belichtungsende des ersten Reizes — genauer frühestens 350 msec nach Verlöschen von Reiz 1 — der zweite kleinere Reiz in der Lage ist, eine eigene b-Welle zu erzeugen (Abb. 4). Erst nach dieser Zeit ist also die Erregbarkeit der Retina so weit wieder hergestellt, daß ein so kleiner Reiz von ihr als erneute Erregung registriert wird. Wird die Intensität des zweiten kleineren Lichtreizes allmählich vergrößert, so ist zu erwarten, daß er sich um so eher gegenüber dem größeren durchzusetzen vermag, je stärker er selbst ist. Das ist aus Abb. 4 ersichtlich, so daß es sich erübrigt, einzelne Daten anzugeben. Bei einem

Doppelreizversuch Nr. 35

Helladaptation 25 Lux

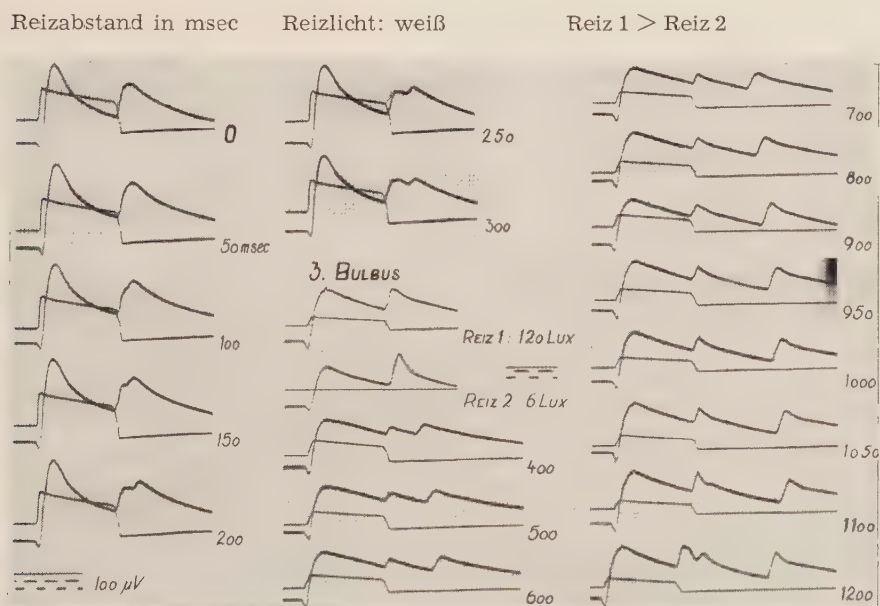
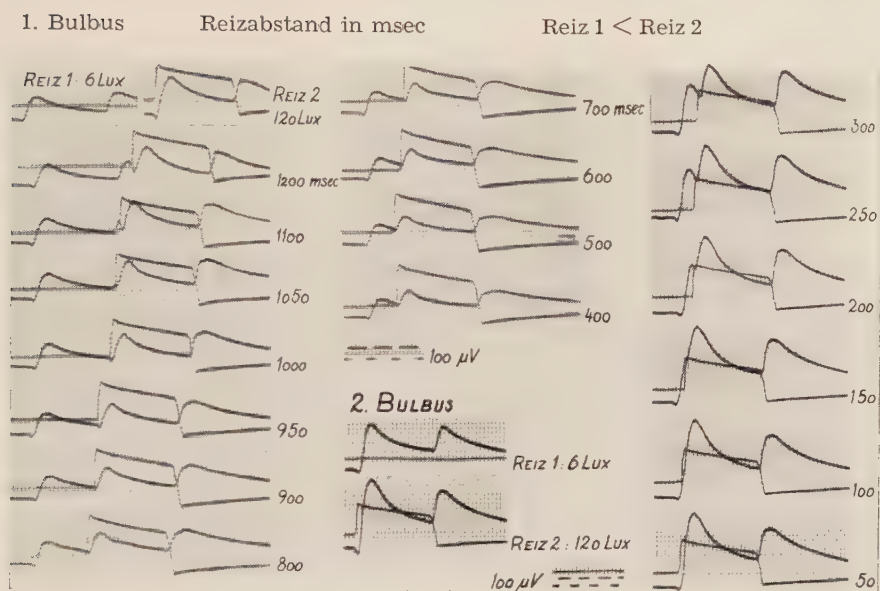


Abb. 3. Beispiel einer Versuchsreihe mit 3 verschiedenen Froschbulbi. (Der intensitätschwächere Reiz wird zuerst ausgelöst, der stärkere rückt im Verlaufe der Versuchsreihe immer weiter nach vorn, wird dann gleichzeitig mit dem schwächeren ausgelöst — 2. Bild, 1. Kurve oben links 0 — um schließlich mehr und mehr vor dem intensitätschwächeren Reiz gesetzt zu werden.)

Reizverhältnis von 100 : 30 zugunsten des Reiz 1, erscheint erstmals die b-Welle des zweiten Reizes im Ablauf des ersten ERG. Wird schließlich das Intensitätsverhältnis 100 : 100 und wird anschließend Reiz 1 kleiner und kleiner gewählt — bei nunmehr konstantem Reiz 2 — so tritt die zweite b-Welle früher und früher auf, bis sie bei einer Reizintensität des ersten Reizes von 0,5 % etwa 100 msec nach Beginn dieses Reizes das ERG durchbricht.

Die gleichen Versuchsreihen wurden auch unter HA durchgeführt. Zur Wahl der geeigneten HA wurden Vorversuche mit verschiedenen HA-Intensitäten — zwischen 40 und 50 Lux einerseits und 8 Lux andererseits schwankend — angestellt. Dabei zeigten sich hier in der Reaktion der Retina nur ganz geringe Unterschiede. Daraufhin wurden die HA-Versuchsreihen mit einer mittleren HA von 25 Lux durchgeführt.

Zeitliches Auftreten der b-Welle des Reiz 2 nach Beginn von Reiz 1, im Ablauf des ERG als log Funktion der Reizintensität in %

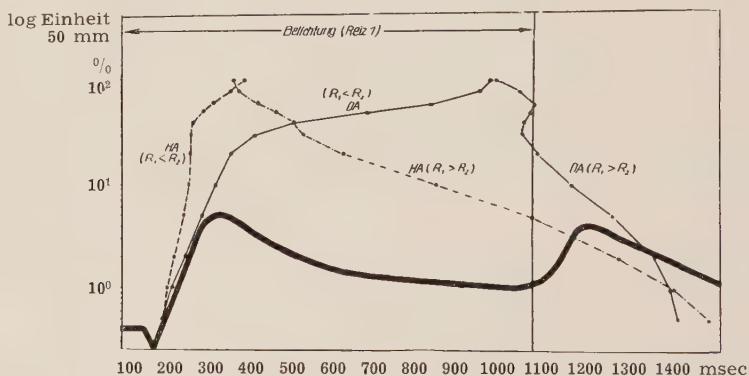


Abb. 4. Das frühestmögliche Auftreten der b-Welle eines 2. Reizes während eines 1. ERG. Der größere Reiz ist 120 Lux stark und gleich 100 % gesetzt. Die Intensität des schwächeren Reizes ist in % hierzu angegeben. Das eingezeichnete ERG symbolisiert den 1. Reiz.

Bei diesen Versuchen ergaben sich gegenüber den Befunden bei DA einige wesentliche Unterschiede: Auffallend ist, daß hier ein Großteil der Kurven vor der Marke „1000 msec“ verläuft, m. a. W. um während eines ERG eine Reaktion der Retina auf einen zweiten Lichtreiz zu bekommen, kann dieser zweite Reiz bei HA etwa 6mal kleiner sein als er es bei DA sein müßte. Schon bei einem Intensitätsverhältnis 5 : 100 ist dies bei HA der Fall. Ist schließlich die Intensität beider Reize gleich stark, so wird der zweite Reiz elektrophysiologisch von der Retina um ca. 600 msec früher als bei DA beantwortet, genauer also 300 msec nach Reizbeginn 1. Ganz offensichtlich scheint hier die Retina bei HA erheblich empfindlicher und schneller auf Helligkeitsunterschiede zu reagieren als bei DA.

Im Widerspruch zu dieser Aussage scheint jedoch zu stehen, daß der sehr viel schwächere Reiz 2 (Intensitätsquotient 100 : 0,5) bei HA später eine b-Welle auszulösen vermag als bei DA. Man muß sich jedoch gegenwärtigen, daß hier die Helligkeit der HA mit 25 Lux etwa 50mal

intensiver die Retina trifft als der zweite Lichtreiz selbst. Wahrscheinlich liegt hierin der Schlüssel für die Deutung der in diesem Fall scheinbar trägeren Reaktion der helladaptierten Retina.

Wird unter HA der schwächere Reiz als erster ausgelöst und seine Intensität mehr und mehr verkleinert, so vermag die zweite b-Welle wiederum noch früher aufzutreten, bis sie schließlich, wenn der erste Reiz 0,5 % der vollen Intensität erreicht hat, ebenfalls ca. 100 msec nach Beginn des Reiz 1 deutlich von diesem abgesetzt zu erkennen ist.

Natürlich müssen die absoluten Werte und Daten der graphischen Kurven von nur untergeordnetem Interesse sein. Sie sind rein relativ zu werten und variieren mit Sicherheit von Fall zu Fall etwas. Vielmehr scheinen einzig und allein die Verlaufsrichtungen der Kurven von Bedeutung zu sein; denn sie müssen auch bei im einzelnen unterschiedlichen Werten weitgehend übereinstimmen. Aus diesem Grunde wurde auch bewußt auf eine ins einzelne gehende Angabe der Daten verzichtet.

An Hand dieser zuletzt beschriebenen Kurve bei HA sei eine weitere Möglichkeit kurz erläutert: Die Bedeutung des *Weber-Fechnerschen* Gesetzes für das Auge ist umstritten. Eigene, noch nicht abgeschlossene Versuche zeigen, daß in den Grenzen von 0—180 Lux das Ausmaß der Reaktion des Auges auf einen Lichtreiz — ausgedrückt in Amplitude bzw. Steilheit der b-Welle — sich nicht proportional zum Logarithmus der Reizintensität verhält.

Wenn dagegen — was ebenfalls nur eine Vermutung sein kann — das *Webersche* Gesetz $\frac{\Delta I}{I} = \text{const.}$ — m. a. W. wenn das Verhältnis von Reizzuwachs zum Gesamtreiz ein konstantes sein muß, um den gleichen Unterschied in der Reaktion eines Erfolgsorganes zu bekommen — für das Auge Gültigkeit besitzt, dann ist für die von uns angestellten Versuche lediglich das Verhältnis der Reizintensitäten von Wichtigkeit; dann müßte es gleichgültig für die Reaktion sein, ob das Auge bei einem Reiz 1 von 1000 Lux einen Reiz 2 von 50 Lux oder bei 100 Lux einen solchen von 5 Lux angeboten bekommt. Unter diesen Voraussetzungen wäre es auch gleichgültig, ob das Intensitätsverhältnis 0,6 zu 120 Lux oder 120 : 24 000 Lux beträgt, m. a. W. dann müßte die Strich-Punkt-Kurve (HA, $R_1 > R_2$) in Abb. 4, sofern man sie nach oben umklappt, die direkte Fortsetzung der anderen, gestrichelten Kurve (HA, $R_1 < R_2$) sein. Für die Kurve der DA würde natürlich das entsprechende gelten. Wie die Abb. 4 zeigt, ist dieses keineswegs unmöglich, ohne daß sie diese Schlußfolgerung allerdings zu beweisen vermöchte.

Wenn auch die b-Welle das geeignete Reagens zur elektrophysiologischen Registrierung einer Erregung in der Retina ist, so wird doch erst durch Hinzutreten einer a-Welle der On-Effekt ein vollständiger. So wird in Abb. 5 das früheste Auftreten einer a-Welle im Ablauf eines ERG wiedergegeben. Es wurde dabei ganz allgemein gefunden, daß die a-Welle etwa 50 msec und darüber später auftritt als eine b-Welle unter gleichen Versuchsbedingungen. Unter DA liegt das früheste Auftreten einer a-Welle bei einem Intensitätsverhältnis von 100 : 0,5 bei 400 msec nach Beendigung

von Reiz 1 und wird mit größer werdendem Reiz 2 immer früher liegen, ohne allerdings vor Ablauf der ersten Belichtung erscheinen zu können, selbst wenn beide Reize gleiche Intensität besitzen. Wird nunmehr Reiz 1

Frühestes Auftreten der a-Welle von Reiz 2 im Ablauf des 1. ERG
als Funktion der Reizintensität in ‰

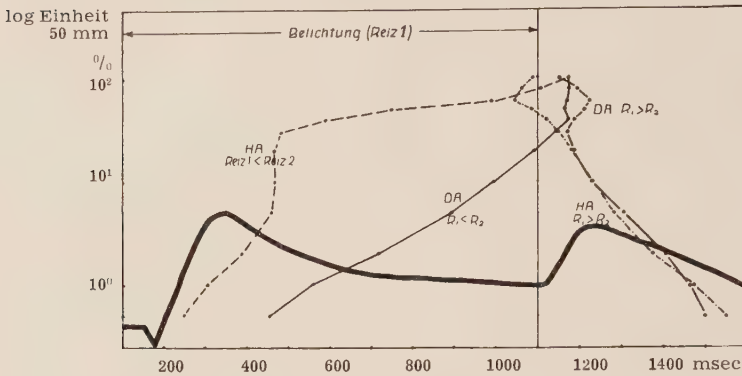


Abb. 5. Das frühestmögliche Auftreten der a-Welle eines 2. Reizes im Ablauf eines ERG (Reiz 1). Anordnung der Kurve wie in Abb. 3.

als der schwächere eingesetzt, so vermag der jetzt größere Reiz 2 wiederum eher eine a-Welle auszulösen, jedoch muß dieser zweite Reiz 5mal größer sein als Reiz 1, ehe seine a-Welle innerhalb des ersten ERG in Erscheinung tritt. Ist schließlich Reiz 1 auf 0,5 ‰ der vollen Intensität abgesunken, so ist die zweite a-Welle frühestens 350 msec nach Beginn des Reiz 1 zu sehen.

Für die entsprechenden Kurven bei HA war wiederum die Reaktion bei einem sehr kleinen Reiz 2 (0,5 ‰) scheinbar langsamer und später einsetzend als bei DA. Die Erklärung für dieses scheinbar paradoxe Verhalten wurde schon oben gegeben. Auch für das Verhalten der a-Welle bei Doppelreizen gilt das Gleiche, was über die b-Welle schon gesagt wurde: Die Retina scheint bei HA sehr viel reaktionsfreudiger und unterscheidungsempfindlicher für Helligkeiten zu sein als bei DA. Sie reagiert schneller und zeigt den gleichen Befund bei geringeren Reizintensitäten. Bei einem Intensitätsverhältnis 0,5 : 100 ergibt sich bei HA schließlich ein frühestes Auftreten einer zweiten a-Welle etwa 150 msec nach Beginn des Reiz 1.

Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, daß ein 200mal größerer Reiz 2 nicht zu jedem Zeitpunkt den Ablauf eines ersten ERG mit a- und b-Welle zu durchbrechen vermag. Für die a-Welle jedoch ist dieses tatsächlich unmöglich. Das frühestmögliche Erscheinen einer a-Welle in einem ersten ERG liegt in der Tat bei den oben angegebenen Werten. Für das Verhalten einer zweiten b-Welle liegen diese Dinge allerdings etwas anders. Die früheste Reaktion der Retina (Intensitätsquotient 0,5 : 100) soll hier bei 100 msec liegen (Abb. 4). Dieser Punkt der Kurve, an dem die Kurven der HA und DA den gleichen Wert erreichen, bedarf einer näheren Erklärung.

rung: Selbstverständlich wird auch der etwa 50 msec nach Beginn von Reiz 1 ausgelöste sehr viel größere Reiz 2 beantwortet. Jedoch ist dann keine Trennung der beiden b-Wellen mehr zu beobachten, sondern es ergibt sich lediglich eine einzige b-Welle, die in ihrer Amplitude natürlich jetzt mehr der des größeren zweiten Reizes entspricht. Die a-Welle, die dieser aus beiden Reizen entstandenen b-Welle zugeordnet ist, ist jedoch so klein, daß sie unmöglich vom zweiten, größeren Reiz hervorgerufen sein kann. Sie ist die des ersten kleinen Lichtreizes (Abb. 3, $R_1 < R_2$, 50 msec). Offensichtlich sind an diesem On-Effekt zwei zeitlich unterschiedlich ausgelöste Lichtreize beteiligt. Es besteht einmal die Möglichkeit, daß die Perception des ersten kleineren Lichtreizes mit seiner erregenden Komponente — b-Welle — vom zweiten größeren überhaupt unterdrückt wird, daß also die b-Welle des ersten Reizes nicht auftritt. Wahrscheinlicher ist allerdings, daß sich beide b-Wellen in irgendeiner

Das Verhalten der 1. b-Welle bei Doppelreizen in Abhängigkeit vom Reizabstand

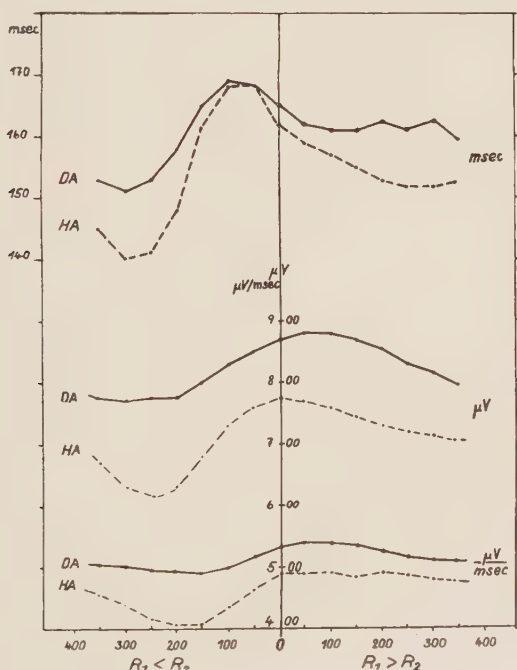


Abb. 6. Auswertungsergebnisse der 1. b-Welle von Doppelreizen. Für die Unterteilung „Reiz 1 kleiner als Reiz 2“ ($R_1 < R_2$) bzw. „Reiz 1 größer als Reiz 2“ ($R_1 > R_2$) war es gleichgültig, um wieviel der kleinere Reiz intensitätsschwächer war. Der stärkere Reiz (120 Lux) wurde immer bei „0“ ausgelöst.

Weise superponieren. Dabei ist es die Frage, ob die Gesamtamplitude der b-Welle der Summe beider Einzel-b-Wellen entspricht, oder ob sie niedriger ist. Die Auswertung ergibt eine erheblich geringere Gesamthöhe als sie der Summe entspräche. Eine solche Superposition kommt nur dann in

Frage, wenn beide Lichtreize zeitlich so nahe zusammenliegen, daß die beiden b-Wellen in der Lage sind, aufeinander einzuwirken. Dieses Reizintervall wird man mit 300—400 msec eher zu hoch als zu niedrig annehmen. Zur Klärung dieser Frage wurde in dem angegebenen Intervall und darüber die erste b-Welle von Doppelreizen in allen Kriterien ihres Verhaltens (Amplitude in μV , Anstiegsdauer in msec und Steilheit in $\mu\text{V}/\text{msec}$) bestimmt (Abb. 6). Dabei kam es nur auf die Dauer des Reizintervalles an, es war gleichgültig, ob Reiz 1 nun 80 % oder 0,5 % der Intensität des Reizes 2 besaß, beides wurde unter der Rubrik Reiz 1 < Reiz 2 zusammengefaßt. Waren zwei b-Wellen voneinander abgesetzt erkennbar, so wurde lediglich die erste ausgemessen, die zweite aber nicht berücksichtigt. Wäre eine gegenseitige Beeinflussung beider b-Wellen nicht gegeben gewesen, so hätten die Kurven mehr oder weniger als Geraden, d. h. als Abscissenparallelen verlaufen müssen, wogegen bei einer Beeinflussung zumindest die Amplitude deutlich erhöht sein müßte. Abb. 6 beweist, daß dies tatsächlich der Fall ist. Amplitude und Steilheit zeigen Maxima um die Linie „Null“, wo also beide Lichtreize gleichzeitig ausgelöst wurden. Daß das Maximum der Anstiegsdauer oder Gipfelzeit (msec) vor dieser Mittellinie liegt, ist verständlich, wenn man bedenkt, daß bei Verschmelzen beider b-Wellen der Beginn dieser gemeinsamen b-Welle durch den Beginn der ersten Belichtung, der Gipfelpunkt jedoch durch den b-Wellengipfel des zweiten Lichtreizes bedingt ist. Damit ist die Anstiegsdauer der gemeinsamen b-Welle um genau die Zeit verlängert, um die die zweite Belichtung später einsetzt als die erste.

Neben einem Kurvengipfel erkennt man jedoch auch ein muldenförmiges Minimum. Es liegt bei einem Reizintervall von etwa 350—250 msec. Die Deutung dieses Kurvenminimums ist nicht schwer. Es kann sich hier nur um eine Form der praeexcitatorischen Hemmungen handeln. In den Bereichen, in denen dieses Minimum liegt, ist eine Trennung beider b-Wellen noch gut möglich. So wird die a-Welle des zweiten Reizes und die von ihr unabhängige praeexcitatorische Hemmung auf die vorangehende Erregung der ersten b-Welle einwirken müssen und deren Amplitude vermindern. Dabei ist es gleichgültig, ob eine a-Welle tatsächlich zu sehen ist; denn selbst wenn sie nicht sichtbar sein sollte, so besagt das nicht, daß sie nicht doch als praeexcitatorische Hemmung eine gewisse Wirksamkeit besitzt. Ist der Reizabstand noch größer, so ist die erste b-Welle schon wieder im Abfallen begriffen und von der praeexcitatorischen Hemmung des zweiten Lichtreizes nicht mehr beeinflussbar — die Kurve steigt hier wiederum an. Ferner geht aus Abb. 6 hervor, daß dieses Minimum bei HA auch absolut sehr viel stärker ausgeprägt ist als bei DA. Also muß auch eine praeexcitatorische Hemmung bei HA sehr viel stärker sein. Dies stimmt gut mit der oben bei Deutung der anderen Abbildungen gezogenen Schlußfolgerung überein, daß das Auge bei HA sehr viel reaktionsfreudiger ist. Daß ein derartiges Kurvenminimum nicht auch rechts von der Mittellinie (0) zu sehen ist, mag daran liegen, daß hier der erste Reiz der stärkere ist, und der zweite kleinere Reiz bei weitem keine so

ausgeprägte praeexcitatorische Hemmung entfalten kann, die sich zudem gegen die besonders starke erste b-Welle durchsetzen müßte.

Wenn die erste b-Welle aber durch eine paeexcitatorische Hemmung in ihrer Amplitude herabgemindert werden kann, so müßte die zweite b-Welle im Vergleich zur ersten während dieser Zeit relativ größer erscheinen. Um dies nachzuweisen, wurden die ERG im Sinne der Abb. 7 ausgewertet. Hier ist die Amplitude der zweiten b-Welle in Prozent der des ersten Reizes in Abhängigkeit vom Reizintervall aufgetragen. Wo eine Trennung in erste und zweite b-Welle nicht mehr vorhanden war, etwa bei einem Reizintervall ab 200—150 msec, bei dem die Kurven in Abb. 6 wiederum anzusteigen beginnen, konnte selbstverständlich eine Messung nicht vorgenommen werden. Die Kurven der Abb. 7 bestätigen die oben angeführten Überlegungen. In dem Bereich, in dem eine gegenseitige Beeinflussung beider b-Wellen möglich ist, steigt die Amplitude der zweiten b-Welle in Prozent der des ersten Reizes steil an. Wiederum ist — ebenso wie in Abb. 6 — besonders bei HA dieses Zeichen einer praeexcitatorischen Hemmung ausgeprägt vorhanden. Ist dagegen der erste Reiz der größere, so ist dieser Befund nicht zu erheben, aus dem gleichen Grunde fehlt auch in Abb. 6 auf dieser Kurvensseite ein eigentliches Minimum.

Naturgemäß ist die zweite b-Welle, sofern der zweite Lichtreiz sehr viel größer als der erste ist, ohnehin amplitudenhöher als die erste. Sie kann bei HA im Extrem bis zu 1000 % größer sein. Bei DA unter gleichen Bedin-

Amplitude der 2. „b“-Welle in % der des 1. Reizes in Abhängigkeit vom Reizabstand

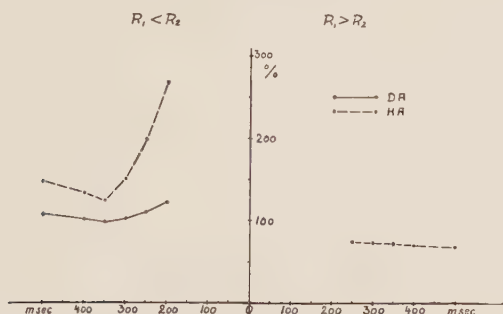


Abb. 7. Amplitude der durch einen 2. Reiz im Ablauf eines ERG ausgelösten 2. b-Welle in % zu der b-Welle des 1. Reizes; gleiche Nulllinie vorausgesetzt. Anordnung der Abb. wie in Abb. 6.

gungen nur etwa 200 %. Hat aber der erste Reiz auch nur 5 % der Intensität des Reiz 2 erreicht, so ist bei DA die zweite b-Welle schon nicht mehr größer als die erste. Wird die Intensität des ersten Lichtreizes weiterhin erhöht, so beträgt schließlich die Amplitude der zweiten b-Welle — trotzdem der zugehörige Reiz der größere ist — nur noch 80 % der der ersten b-Welle. Bei HA muß die Intensität des ersten Lichtreizes bis auf 20 %

ansteigen, um die zweite b-Welle kleiner erscheinen zu lassen. Auch dies bestätigt den bereits mehrfach erhobenen Befund, daß sich bei HA die Retina als erheblich reaktionsfreudiger und bezüglich eines Helligkeitszuwachses auch als unterscheidungsbereiter erweist als bei DA.

Schließlich wurde auch das Verhalten eines Off-Effektes und sein frühestes Auftreten im Ablauf eines zweiten ERG abhängig von der Reizintensität untersucht. Neuere Gesichtspunkte ergaben sich dabei nicht, zudem ist gerade der Off-Effekt im ERG in seiner Form oft derart unterschiedlich ausgeprägt — zuweilen hat man den Eindruck als besäße der Off-Effekt eine gewisse Plastizität, als ob also durch Doppelreize einmal gesetzte Veränderungen im Off-Effekt auch bei anschließenden Einzelreizen zu sehen seien, ohne daß dies mehr als eine Vermutung sein könnte — daß etwas Bindendes über ihn noch nicht ausgesagt werden kann. Es erscheint uns jedoch bemerkenswert zu sein, daß ein Off-Effekt auf einen On-Effekt schon nach 150 msec folgen kann, sofern beide aus zwei verschiedenen Lichtreizen — also zwei verschiedenen ERG — stammen.

Die Frage erhebt sich nun, inwieweit allen diesen Befunden eine Bedeutung für den Sehorgan zukommt. Wenn man zugrundelegt, daß eine b-Welle immer einer Erregung entspricht, so müßte der zweite Reiz nicht als Erregung der Retina wirken und demzufolge keine Lichtempfindung hervorrufen können, sofern er so früh gesetzt wird, daß er keine eigene b-Welle zu produzieren vermag. Dabei ist die Intensität dieses zweiten Reizes gleichgültig. Sein Verlöschen jedoch — zu einem Zeitpunkt, da der erste Reiz schon beendet ist — müßte als Empfindung wahrnehmbar sein. Dagegen würde wiederum das Verlöschen des ersten Lichtreizes nur dann eine „Aus-Empfindung“ ergeben, wenn dieser erste Lichtreiz in dem jetzt ablaufenden zweiten ERG einen Off-Effekt zu produzieren in der Lage ist. Weiterhin fällt auf, daß die Kurven der Abb. 4 und 5 in den Bereichen, in denen sich in der Retina keine Potentiale bilden — d. h. nach vollständigem Absinken der b-Welle und bevor das Ende der Belichtung eine d-Welle auslöst, also etwa ab 300 msec — ihren flachsten Verlauf nehmen; m. a. W. in diesem Zeitraum genügt eine geringe Intensitätsänderung, um das früheste Auftreten einer b- oder a-Welle oft um mehrere 100 msec zu verschieben, wogegen zu anderen Zeiten dieser notwendige Intensitätsunterschied prozentual ein sehr viel größerer sein muß. Dieser Strecke des ERG, an der die Abscissenparallele der c-Welle lokalisiert ist, scheint also die relativ größte Erregbarkeit während eines ERG zuzukommen.

Sowohl hierfür als auch für die subjektive Doppelreizempfindlichkeit interessierten die Kontrollversuche am Menschen. Es muß allerdings gesagt werden, daß diese Experimente in ihren Ergebnissen enttäuschten, und zu einem Vergleich mit den objektiven Befunden am ERG in keiner Weise geeignet waren. Für diese Versuche wurde an Stelle des Froschbulbus ein Stück weißes Papier in den Brennpunkt der Lichtquellen gebracht. Die Brennpunktabbildung der Lichtquellen auf diesem Papier wurde als Reiz für das menschliche Auge genutzt. Leider ließ die starre Apparatur eine direkte Belichtung des menschlichen Auges nicht zu. Da aber die die Retina reizende Leuchtdichte für

Lichtquellen in Stilb (sb) für eine beleuchtete Fläche dagegen in Apostilb (asb = $\frac{1}{10^4 \cdot \pi}$ × sb ausgedrückt wird, ist ein Vergleich der gewonnenen Versuchsergebnisse verständlicherweise wegen der schlechten Vergleichbarkeit der genannten Größen nicht möglich.

D. Besprechung der Ergebnisse

Die Definition der Refraktärphase eines Sinnesorgans stößt immer auf Schwierigkeiten, da es als Gesamtorgan nicht nach dem Alles- oder Nichts-Gesetz reagiert. Zwar ist eine Refraktärphase eines einzelnen Receptors und der mit ihm verbundenen Nervenfasern nachzuweisen — für das Auge hat diesen Nachweis *Riggs*²⁶ erbracht — wird jedoch das Organ als Ganzes gereizt, so hat das für den einzelnen Receptor noch geltende Alles- oder Nichts-Gesetz keine Gültigkeit mehr. Am Auge ist dies nicht anders. Eine exakte Bestimmung scheint demnach gänzlich unmöglich. Vermutlich ist es überhaupt falsch, den Begriff der Refraktärphase hier anzuwenden; denn dieser ist in seiner Bedeutung sehr streng festgelegt. Man bezeichnet damit die Zeit vom Beginn einer Erregung bis zur frühestmöglichen erneuten Erregung des gleichen Organs oder Systems. Dabei ist es streng genommen gleichgültig, ob die Reizung eine kontinuierliche oder eine diskontinuierliche ist; die Reizbeantwortung muß in jedem Falle rhythmisch sein.

Es gilt die Synonyma hierzu für die elektrische Reaktion der Retina — das ERG — zu suchen. Nach *Adrian* und *Matthews*¹ wirken sowohl b- als auch d-Wellen auf den N. opticus erregend. Es bilden sich also bei jedem nicht zu kurzen Lichtreiz zwei Maxima der Erregung, so daß sich die Frage ergibt, auf welches Maximum die Refraktärphase bezogen werden soll, auf die b-Welle, weil hier das erste Erregungsmaximum lokalisiert ist, oder auf die d-Welle als Ausdruck des abgelaufenen Reizgeschehens.

Selbst bei einer Folge von kurz dauernden Reizen (Flimmerlicht) reagiert die Retina im ERG anders als die Organe, von denen wir eine Refraktärphase kennen. Rhythmische Reize werden bei niedriger Frequenz zunächst rhythmisch beantwortet. Bei Flimmerreizung oberhalb der Verschmelzungsfrequenz ergibt sich jedoch ein anderes Bild. Hier werden rhythmische Reize kontinuierlich beantwortet. Die Retina scheint sich hier genau konträr zu jenen Organen zu verhalten, an denen die exakte Bestimmung der Refraktärphase möglich ist.

Die Ansicht von *Piper*²⁵ sowie *Creed* und *Granit*⁶, wonach die erste b-Welle bei Flimmerbelichtung als eine Art initiale „Explosion“ von den nachfolgenden erst im abfallenden Schenkel beeinflußt werden können, kann nicht vertreten werden. Die eigenen Versuche haben demgegenüber ergeben, daß bei zeitlich einander in kurzem Abstand folgenden Lichtreizen auch der zweite sehr wohl zur Bildung einer gemeinsamen b-Welle herangezogen werden kann, ohne daß diese b-Welle in ihrem Verlauf irgendwelche Oscillationen zeigen müßte. Es besteht keine Veranlassung, diesen eindeutigen Doppelreizbefund nicht auch für Flimmerlichtreizung anzunehmen. Die gemeinsame b-Welle muß allerdings zumin-

dest in ihrer Amplitude gegenüber der eines Einzelreizes deutlich erhöht sein. Verständlicherweise ist die b-Welle zweier gleichzeitig ausgelöster Reize stärker ausgeprägt als die eines Einzelreizes. Daß sie allerdings bei gleich großer Reizintensität doppelt so hoch (Amplitude) wäre als bei einem Einzelreiz, wie das *Granit*, *Rubinstein* und *Therman*⁷ sowie *Fry* und *Bartley*⁹ bei ihrem sehr spezifizierten Versuch fanden, konnte bei den eigenen nicht beobachtet werden. Das mag z. T. daran liegen, daß die genannten Autoren nur einander mehr oder weniger benachbarte Areale reizten, wogegen bei den eigenen Versuchen die gereizten Areale übereinstimmten.

Daß *successiv* ablaufende Lichtreize einander beeinflussen können, ist seit langem bekannt. Hier ist eine Beobachtung von *v. Brücke* und *Garten*⁵ wichtig, wonach bei mehreren einander folgenden Belichtungen die b-Wellen schließlich bis auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes absinken können. Dieser Befund ist vielfach — auch in den eigenen Versuchen — bestätigt worden. Jedoch zeigte sich auch hier wiederum, wie unterschiedlich die Retina reagieren kann. Bei geringsten Reizintensitäten kann sich das Ergebnis in sein Gegenteil umkehren (Abb. 2), d. h. die nachfolgenden b-Wellen sind nicht kleiner, sondern größer als die erste, so weit man von einer solchen überhaupt sprechen kann; denn z. T. beginnt das erste ERG nur mit einem c-Wellen-ähnlichen flachen Anstieg und erst das zweite ERG ist voll ausgebildet.

Wenn auch sowohl der b- als auch der d-Welle eine erregende Wirkung auf den N. opticus zukommt, so zeigen doch die Doppelreizversuche, daß diese Wirkungen keineswegs qualitativ gleichwertig sind. So kann die d-Welle von einem genügend großen zweiten Reiz jeder Zeit abgebrochen werden. Die „preexcitatory inhibition“, die *Granit* und *Therman*^{18, 19} für die Opticusaktionsströme beschrieben, ist im Grunde nichts anderes als die a-Welle des ERG. Starke Reize haben eine große praexcitatorische Hemmung und im ERG eine gut ausgeprägte a-Welle zufolge einer schnell entstehenden Phase P_{III} . Bei schwächeren zweiten Reizen resultiert eine flache a-Welle — P_{III} entwickelt sich langsamer und mit größerer Latenz zur vollen Tiefe — dementsprechend auch eine geringe praexcitatorische Hemmung, zu der ja die a-Welle die Voraussetzung ist.

Die b-Welle verhält sich etwas anders. Sie wird durch eine Wiederbelichtung im allgemeinen nicht abgebrochen. Offensichtlich wird sie aber durch einen zweiten Reiz beeinflusst. Die praexcitatorisch hemmende Wirkung einer zweiten Belichtung läßt sich graphisch einwandfrei nachweisen (Abb. 6), ohne daß eine zweite a-Welle im ERG auch nur angedeutet zu erkennen wäre. Eine Ausnahme bilden sehr viel stärkere zweite oder sehr viel schwächere erste Lichtreize. Doch ist diese Wirkung der — z. T. nicht sichtbaren — a-Welle nur da zu sehen, wo der zweite Reiz das ERG im abfallenden Schenkel der b-Welle trifft. Im ansteigenden Schenkel ausgelöste weitere Reize lassen keine Hemmungserscheinungen, sondern im Gegenteil eine gewisse Superposition beider zu den Einzelreizen gehörenden b-Wellen erkennen. Die Gründe für dieses scheinbar völlig gegen-

sätzliche Verhalten haben Verff. bereits in einer früheren Mitteilung²⁴ darzulegen versucht. Sie liegen im stufenweisen Absinken der Phase P_{III} bzw. im kontinuierlichen Ansteigen von P_{II} bei früh gesetzten Doppelreizen. Hier könnte also eine zweite a-Welle lediglich eine Verzögerung — keinen Knick — im Anstieg der b-Welle bewirken. Darauf beruht die Superpositionsfähigkeit zweier zeitlich kurz nacheinander ausgelöster b-Wellen.

Wenn jedoch eine praeexcitatorische Hemmungsfunktion der zweiten a-Welle nachzuweisen ist, ohne daß die a-Welle im ERG selbst sichtbar wird, so muß im ERG bei abfallender b-Welle ein elektrischer Vorgang ablaufen, der in der Lage ist, eine zweite a-Welle zu unterdrücken, ohne ihr allerdings ihre Hemmungsfunktion völlig nehmen zu können; denn sonst wäre es nicht zu erklären, daß eine zweite b-Welle im Doppelreiz-ERG immer und unter allen Umständen früher auftritt als die zugehörige a-Welle.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß dieser Vorgang in gewisser Beziehung ähnlich der „postexcitatory inhibition“ von *Granit*^{12, 13} wirken müsse. Zwar hat *Granit*^{12, 13} diese für den abgelaufenen Lichtreiz beschrieben, also für die abklingende Erregung der d-Welle, doch ist eine gewisse Übereinstimmung der Wirkungsweise nicht zu übersehen. Allerdings verhalten sich die b- und d-Welle als die beiden erregenden Anteile im ERG z. T. recht unterschiedlich. So ist es der postexcitatorischen Hemmung im Sinne von *Granit*^{12, 13} — also nach Belichtungsende auftretend — nie möglich, die a-Welle des zweiten Reizes (negative notch) zu unterdrücken. Sie ist zu schwach. Die nachfolgende b-Welle wird jedoch, wie erst kürzlich wiederum von *Dodt*⁷ bestätigt, in ihrer Amplitude deutlich herabgemindert.

Im Gegensatz dazu ist die nach der ersten b-Welle einsetzende Hemmung durchaus in der Lage, die nachfolgende a-Welle zu unterdrücken. Auch die nachfolgende zweite b-Welle erfährt eine Amplitudenverminderung durch diese Hemmungsphase. Hier kann der zweite Reiz 5—20mal intensiver sein, ohne daß seine b-Welle die gleiche Amplitude erreicht wie die des ersten Reizes.

Diese Abhängigkeit von den Reizintensitäten und ihrem Verhältnis zueinander besteht ganz generell. Weiterhin wird auch die Reizdauer von Bedeutung sein. Besonders auffallend sind aber die sich ergebenden Unterschiede bei den verschiedenen Adaptationsarten. Hier konnten die Befunde von *Granit* und *Riddell*¹⁶ auch an simultan ablaufenden Reizen bestätigt werden: Die Retina reagiert unter den gleichen Versuchsbedingungen bei HA erheblich schneller. Darüber hinaus konnten die eigenen Versuche aber auch zeigen, daß die Retina bei HA auch empfindlicher auf Helligkeitsunterschiede reagiert.

Diese gesteigerte Empfindlichkeit für Helligkeitsunterschiede kommt jedoch nach der bis heute allgemein gültigen Ansicht der Duplizitätstheorie von *v. Kries*²² dem Stäbchenapparat — also dem Dämmersehen — zu. Hier stehen die Versuchsergebnisse zur klassischen Ansicht in einem ge-

wissen Widerspruch. Das gleiche bemerkte schon Granit¹⁴. Es scheint demnach die Duplizitätstheorie in der strengen Form, wie sie von v. Kries²² gefordert wurde, nicht ganz zuzutreffen. Möglicherweise spielt die Zapfen-Stäbchen-Kopplung dabei eine Rolle. Deswegen steht Granit^{14, 15} auf dem Standpunkt, daß die Stäbchen auch beim Tagessehen ihren Beitrag zur Helligkeitsunterscheidung liefern.

Zusammenfassung

Über die Definition der prae- und postexcitatorischen Hemmung von Granit hinaus konnten durch Versuche mit simultan laufenden Doppelreizen derartige Hemmungserscheinungen auch während eines ERG nachgewiesen werden.

Eine praeexcitatorische Hemmung vermag nicht nur die d-Welle abzubrechen, sondern auch die Amplitude einer vorhergehenden b-Welle herabzumindern. Gleichfalls hat auch eine b-Welle eine postexcitatorische Hemmung im Gefolge.

Die größte retinale Erregbarkeit während einer Belichtung wird für die Zeitspanne zwischen Ende b-Welle und Beginn d-Welle wahrscheinlich gemacht. Die helladaptierte Retina erwies sich dabei als erheblich schneller und — entgegen der Duplizitätstheorie — auch helligkeitsunterschiedsempfindlicher reagierend als die dunkeladaptierte unter den gleichen Bedingungen.

Summary

Beyond Granit's definition of pre-excitatory and post-excitatory inhibitions, the author succeeded in proving such inhibitory phenomena also during an electroretinogram by means of experiments with simultaneously applied double excitations.

Résumé

Des expériences au moyen de doubles excitations simultanées prouvèrent l'existence de phénomènes d'inhibition, se produisant aussi pendant l'électro-rétinogramme et dépassant la définition de Granit de l'inhibition pré- et post-excitatoire.

Schrifttum

- 1 Adrian, E. D. u. B. H. C. Matthews, J. Physiol. **63** (1927): 378 — 2 Baumgart, E. u. J. Segal, Compt. rend. Soc. Biol. Paris **140** (1946): 231 — 3 Bishop, G. H., Amer. J. Physiol. **103** (1933): 213 — 4 Bishop, G. H. u. L. O'Leary, Amer. J. Physiol. **117** (1936): 296 — 5 v. Brücke, E. Th. u. S. Garten, Pflügers Arch. **120** (1907): 290 — 6 Creed, R. S. u. R. Granit, J. Physiol. **78** (1933): 419 — 7 Dodt, E., Graefe's Arch. **153** (1952): 152 — 8 Einthoven, W. u. W. A. Jolly, Quart. J. Exper. Physiol. **1** (1908): 373 — 9 Fry, G. A. u. S. H. Bartley, Amer. J. Physiol. **111** (1935): 335 — 10 Gotch, F., J. Physiol. **29** (1903): 388 — 11 Granit, R., J. Physiol. **77** (1933): 207 — 12 ders., J. Physiol. **103** (1944): 103 — 13 ders., Vet. Acad. Ark. Zool. **A 36** (1945), 11 — 14 ders., Sensory mechanism of the retina. N. Y. 1947 — 15 ders., Erg. Physiol. **46** (1950): 31 — 16 Granit, R. u. L. A. Riddell, J. Physiol. **81** (1934): 1 — 17 Granit, R., B. Rubinstein u. P. O. Therman, J. Physiol. **85** (1935): 34 P — 18 Granit, R. u. P. O. Therman, J. Physiol. **81** (1934): 47 P — 19 dies., J. Physiol. **83** (1935): 359 — 20 Hartline, H. K., Amer. J. Physiol. **113** (1935): 59 P — 21 ders., Amer. J. Physiol. **121** (1938): 400 — 22 v. Kries J., Handb. norm. u. path. Physiol. **12** (1929): 679 — 23 Müller-Limmroth, H. W., Pflügers Arch. **257** (1953): 35 — 24 Müller-Limmroth, H. W., u. G. Andrée, Z. Biol. **105** (1953): 324 — 25 Piper, H., Arch. Anat. Physiol. **1911**, 85 — 26 Riggs, L. A., J. cellul. a. comp. physiol. **15** (1940): 273

Anschrift des Verfassers: Dozent Dr. H. W. Müller-Limmroth
Physiologisches Institut der Universität Münster, Westring 6

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)*

Der Einfluß der Temperatur auf die elektrische Hirntätigkeit des Frosches

Von Margret Lemaitre

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 13. November 1953

Einleitung und Fragestellung

Über den Entstehungsmechanismus der Hirnaktionsströme sind seit ihrer Entdeckung durch *Hans Berger* manche Hypothesen aufgestellt worden. Ist auch in der Literatur noch keinesfalls eine Übereinstimmung über den Entstehungs-ort der verschiedenen Hirnwellen zu finden, so scheinen sich doch fast alle Untersucher darin einig zu sein, daß die elektrische Tätigkeit des Gehirns aus Stoffwechselvorgängen resultiert, die in den Hirnzellen vor sich gehen. *Rohracher*^{22, 23} entwickelte die Hypothese, daß die Alpha-Wellen die elektrischen Begleiterscheinungen eines „Verproviantierungsprozesses“ darstellen, d. h. eines Stoffwechselvorganges in der Zelle, der „dem Ersatz der bei der Tätigkeit verbrauchten Energien“ dient. Die örtlichen Stoffwechselvorgänge bauen fortwährend elektrische Potentiale auf, die sich bei einem kritischen Potentialwert entladen (*Hoagland*⁹). Diese Deutung für die rhythmische Tätigkeit des Zentralnervensystems, die im Hirnstrombild erkennbar ist, hat *Bethe*¹ für andere rhythmisch tätige Organe, für das Herz, den Medusenmuskel, den Darm und unter bestimmten Bedingungen auch für den Skelettmuskel aufgezeigt und mit physikalischen Kippmodellen verglichen. Auch nach *Bremer*² sind die Wellen der Großhirnrinde — ebenso wie die großen unregelmäßigen Wellen im Rückenmark oder die Entladungen in einem sympathischen Ganglion — wahrscheinlich Ausdruck solcher Potentialschwankungen in den Zellen, deren Frequenz und Rhythmik unter dem Einfluß eines lokalen Schrittmachers stehen (*Hoagland*⁹, *Bremer*³). Als weiterer Faktor, der die Frequenz der cortical ableitbaren Potentiale mitbestimmt, ist die Synchronisierung der tätigen Neurone zu nennen.

Nimmt man also an, daß die Frequenz der Hirnwellen proportional der Geschwindigkeit bestimmter chemischer Vorgänge in den Hirnzellen ist, dann könnte man Frequenzänderungen durch Verlangsamung oder Beschleunigung dieser Stoffwechselvorgänge hervorrufen. Eine Methode, Stoffwechselumstellungen der oben genannten Art herbeizuführen, ist die Änderung der Gewebetemperatur.

Der Einfluß der Temperatur auf den Stoffwechsel des Gehirns ist lange bekannt. *Aubert*²⁷ prüfte 1881 den Einfluß der Temperatur auf die Erstickungszeit von Fröschen und beobachtete bei niederen Temperaturen eine lange, bei hohen Temperaturen eine sehr kurze Überlebenszeit. *Bondy*²⁷ hielt die Frösche einige Tage unter den veränderten Temperaturen und bekam sehr überzeugende Ergebnisse: das Zentralnervensystem kühl gehaltener Frösche (6–8 °C) blieb bei Durchspülung mit O₂-freier Lösung in normaler Temperatur fast doppelt so lange erregbar wie das Zentralnervensystem von Tieren, die bei 16 °C aufbewahrt wurden. Sehr interessant war die Beobachtung von *Montouri*²⁷, daß bei einer ganz langsamen Erwärmung (im Verlauf von 6–7 Tagen von 10–12 °C auf 26–31 °C) der Sauerstoffverbrauch nicht erhöht, sondern sehr bedeutend herabgesetzt wird. In neuerer Zeit untersuchten *Himwich*, *Bowman*, *Goldfarb* und *Fazekas*⁸ die Beziehungen zwischen Temperatur und Stoffwechsel am Rattengehirn und beobachteten ein Ansteigen des Stoffwechsels um 6 % pro Grad Fahrenheit ($t^{\circ}\text{C} = [9/5 t^{\circ} + 32^{\circ}] \text{F}$) bei einem Temperaturbereich zwischen 25 und 44 °. Bei höheren Temperaturen (40 ° und darüber) kann jedoch diese Stoffwechselgröße nicht länger aufrechterhalten werden. Abkühlung führt dagegen zu einem verminderten O₂-Verbrauch (Versuch am Hund) (*Fazekas et al.*⁶). *Saathoff* und *Opitz*²⁴ fanden bei Unterkühlung eine verlängerte Überlebenszeit des Meerschweinchengehirns mit einer Verlangsamung sämtlicher Stoffwechselvorgänge.

Nach *v. Holst*¹² unterliegt die Frequenz rhythmischer Automatismen am Zentralnervensystem des Regenwurms der *van't Hoff'schen Regel* (RGT). *Hoagland*⁹ und später *Horikawa*¹³ nahmen den Alpha-Rhythmus beim Menschen als eine Funktion der Temperatur an und fanden, daß sich die Frequenz des Wellenrhythmus direkt proportional der Geschwindigkeit der respiratorischen Vorgänge in den corticalen Zellen verhält. Die *van't Hoff'sche Regel* wurde erfüllt. Dagegen ergab sich in neuester Zeit bei den Untersuchungen von *Lin*, *Healey*, *Finn* und *Greenblatt*¹⁹ bei Steigerung der Körpertemperatur des Menschen nur ein Anwachsen der Amplituden des EEG, während die Wellenfrequenz im Laufe der Erwärmung abnahm. *Ten Cate*, *Horsten* und *Koopman*²⁵ beobachteten bei Ratten ein mehr oder weniger starkes Anwachsen der elektrischen Aktivität der Hirnrinde, wenn die Körpertemperatur (rectal gemessen) auf 40–41 °C erhöht wurde. Besonders die Amplituden der niederen Frequenzen wurden größer. In manchen Fällen wurde das Bild von Deltarhythmen, in anderen von höheren Frequenzen beherrscht. Bei einem weiteren Ansteigen der Rectaltemperatur sank die elektrische Aktivität der Hirnrinde ab. *Teschan* und *Gellhorn*²⁶ untersuchten den Einfluß ansteigender Temperatur auf die Aktivität der Hirnrinde der Katze. Sie fanden im Gegensatz zu *ten Cate*, *Horsten* und *Koopman*²⁵ bei ansteigender Temperatur eine fortlaufende Abnahme der Amplituden des Elektrocorticogramm, ein Verschwinden des Narkosebildes und eine Reduktion zum Grundrhythmus. Bei der folgenden Abkühlung konnte wieder das typische Narkosebild registriert werden. Die Verff. deuteten das Verschwinden des Narkose-EEG bei Erwärmung als Zeichen der Erregung. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind z. T. sicher durch die verschiedenen Versuchsmethoden bedingt: *ten Cate*, *Horsten* und *Koopman*²⁵ curarisierten die Versuchstiere, schalteten also den Narkoseeinfluß auf das EEG aus, wogegen *Teschan* und *Gellhorn*²⁶ an narkotisierten Tieren arbeiteten. Der Einfluß der Körpertemperatur auf das EEG der

Ratte wurde ebenfalls von *Horsten*¹⁴ untersucht. Bei Erhöhung der Rectaltemperatur auf 40–41 °C trat eine deutliche Amplitudenerhöhung und Frequenzerniedrigung auf (Delta-Rhythmen). Bei weiterem Ansteigen nahm die elektrische Aktivität der Hirnrinde ab, um bei 44–45 °C zu erlöschen. Eine Abkühlung auf 29 °C bewirkte eine Verschiebung zu Gunsten der höheren Frequenzen und bei 18–20 °C erlosch die elektrische Aktivität weitgehend. *Chatfield*, *Lyman* und *Purpura*⁵ untersuchten das ECG beim aufwachenden Winterschläfer (Goldhamster). Bei einer Rindentemperatur von 19–21 °C war noch keine bemerkenswerte Aktivität zu beobachten. Dann erschienen zunächst langsame Wellen, die bei höheren Temperaturen von spontanen Entladungen und über 29 °C von sehr schnellen Frequenzen niedriger Amplitude abgelöst wurden. Kürzlich fand *Gänshirt*⁷ die Gültigkeit der Arrheniusgleichung für Frequenzen und Amplitude des EEG der Katze bei Temperaturen zwischen 30 und 39 °C.

Die Wirkung von experimentell erniedrigten Temperaturen auf die elektrische Aktivität des Gehirns wurde von *Libet*, *Fazekas*, *Meirowsky*, *Campbell* und *Himwich*¹⁸ an Hunden und Katzen beobachtet. Bei einer Gewebetemperatur von 23–20 °C entwickelten sich große Krampfwellen, die sich bis zum Tiefpunkt von 15 °C mehr und mehr verminderten, bei Anoxie jedoch fehlten.

Hoagland, *Rubin* und *Cameron*¹¹ untersuchten schließlich die Hirnaktionsstromfrequenz unter der Einwirkung von Dinitrophenol am Menschen. Es ergab sich eine Frequenzerhöhung der Hirnaktionsströme, die von den Verff. auf den unter Dinitrophenol beschleunigten Atmungsstoffwechsel zurückgeführt wurde. Auch *Rohracher*²³ nimmt an, daß die Alpha-Wellen durch stoffwechselsteigernde Maßnahmen (Wärme, Thyroxin) in ihrer Frequenz gesteigert werden.

Die Veränderung des Frosch-EEG unter Temperatureinwirkung wurde noch nicht sehr häufig untersucht. *Libet* und *Gerard*¹⁷ untersuchten die Temperatureinwirkung am isolierten Froschgehirn, insbesondere am isolierten Bulbus olfactorius. Sie veränderten die Gehirntemperatur von 8–35 °C (meistens jedoch von 14–30 °C). Bei tieferen Temperaturen nahmen die Potentiale mehr und mehr bis zur Grundlinie ab, bei höheren Temperaturen fiel die Wellenamplitude nach einem kurzen, aber deutlichen Anwachsen abrupt und irreversibel ab. In „gemäßigten Temperaturbereichen“ wuchs die Amplitude und besonders die Frequenz des Rhythmus mit der Temperatur an. In diesem Temperaturbereich — es wurden keine näheren Angaben über die Lage des Temperaturbereiches gemacht — lag das Q_{10} der Frequenz zwischen 2,1 und 2,6, im Durchschnitt bei 2,3.

Da die häufige Untersuchung des Warmblüter-EEG unter Temperatureinwirkung keine eindeutigen Ergebnisse gebracht hat, griffen wir diese Frage erneut auf. In dieser Arbeit soll zunächst die Einwirkung der Temperatur auf das Frosch-EEG beschrieben und geprüft werden, ob die RGT-Regel für einen bestimmten Temperaturbereich gilt oder nicht. Dabei unterscheiden wir zwischen einem raschen Temperaturwechsel und sehr langsamen Temperaturänderungen mit einer weitgehenden Adaptation des Tieres an die Umgebungstemperatur.

Methodik

Dieser Arbeit liegen 60 Versuche zu Grunde, die im Herbst 1952 bis Frühjahr 1953 durchgeführt wurden. Er wurden *Rana temporaria* und *Rana esculenta* verwandt, denen vor Beginn des Versuches 0,2 ccm Curarin HAF (0,3 mg Curare) in den Rückenlymphsack injiziert wurde. Nach einer Haut- und Periost-

anaesthesie mit 0,5 %igem Novocain wurde das Großhirn freigelegt und das EEG mit Zink-Zinksulfat-Ton-Wolffadenelektroden bipolar abgeleitet. Zur Registrierung diente der direktanschreibende Vierfachelektrencephalograph der Fa. Schwarzer, Ahlfeld/Leine (KDMRS 1), der auf eine Zeitkonstante von 0,2 sec eingestellt war.

Die Gehirntemperatur der Frösche wurde von Beginn des Versuches an laufend alle 2—5 Min. kontrolliert. Zur Messung der Gehirntemperatur verwendeten wir Kupfer-Konstantan-Thermoelemente, deren eine Lötstelle zu einer feinen Nadel ausgezogen war und $\frac{1}{2}$ bis 1 mm tief in die Hirnsubstanz eingelassen wurde. Das Thermoelement blieb während des gesamten Versuches an derselben Stelle. Das Vergleichselement wurde durch einen Gummistopfen in ein Reagensglas eingeführt, welches zur Hälfte mit Paraffinöl gefüllt war, sodaß die indifferente Lötstelle in das Öl eintauchte. Außerdem war in den Gummistopfen noch ein Thermometer eingelassen, dessen Quecksilberkugel in Höhe der indifferenten Lötstelle stand. Die ganze Anordnung befand sich in einer gegen Außentemperatur gut isolierten Eiskammer. Die Temperatur in der Eiskammer blieb über 4—6 Stunden konstant auf 0°C . Die entstehende thermoelektrische Spannung wurde an der Skala eines spannungsempfindlichen schnellschwingenden Spiegelgalvanometers (Ruhstrat, Göttingen) mit einer Schwingungsdauer von 1,9 sec., einem inneren Widerstand von 63 Ohm und einem äußeren Grenzwiderstand von 200 Ohm abgelesen. Anschließend wurde auf der Eichkurve des Thermoelementes die dazugehörige Temperatur bestimmt. Die Nullstellung des Galvanometers wurde vor und nach jedem Versuch kontrolliert und die Eichkurve des Thermoelementes mehrmals nachgeprüft.

Die Frösche wurden vor Beginn des Versuches 24 Stunden in einer Kühlkammer gehalten bei einer Raumtemperatur von 2°C und anschließend dort operiert. Das EEG wurde dann laufend, meistens über 3—4 Stunden abgeleitet. Während dieser Zeit wurde die Kühlkammer durch fortlaufend weiteres Öffnen der Kühlkammerabschlußtür und Einschalten eines elektrischen Heizofens sehr langsam erwärmt, sodaß eine Gehirntemperaturskala von $4\text{—}20^{\circ}\text{C}$ durchlaufen wurde. Zur Erzielung der höheren Gehirntemperaturen ($20\text{—}32^{\circ}\text{C}$) brachten wir das Tier in eine doppelwandige Kammer. Der doppelte Boden und die Umwandung dieser Kammer waren mit Wasser gefüllt, das durch eine unter dem Boden der Kammer angebrachte dreistufige elektrische Heizung langsam erwärmt werden konnte. Die Heizung war über ein Quecksilberrelais mit einem Kontaktthermometer in der Kammer verbunden, sodaß sie sich bei einer entsprechenden Einstellung des Kontaktthermometers selbsttätig aus- und einschaltete. Dadurch wurde ein sehr genaues Einstellen der Raumtemperatur ermöglicht.

Die Auswertung der registrierten Kurven geschah in folgender Weise: von jedem Versuch wurden im ganzen ca. 40—60 einzelne Kurvenstrecken von je 15 sec Dauer ausgemessen und von jeder einzelnen Kurvenstrecke der mittlere Frequenzwert errechnet. Dieser Wert wurde in das Koordinatensystem der Abb. 3 eingetragen und später von allen Versuchen die Kurve der Mittelwerte bestimmt.

Ergebnisse

Die spontane elektrische Aktivität der Großhirnhemisphären des nicht-narkotisierten Frosches bei Zimmertemperatur ist mehrfach beschrieben worden (Libet und Gerard¹⁷, Müller²⁰, Caspers und Winkel⁴, Klensch und Kuhnke¹⁶). Veränderte man die Umgebungstemperatur der Frösche durch langsames Erwärmen oder Abkühlen, so glich sich die Gehirntemperatur der Tiere relativ schnell der neuen Umgebungstemperatur an, und das registrierte EEG veränderte sich in bestimmter Weise. Wir nahmen zunächst als Ausgangspunkt normale Zimmertemperatur (21°C)

und erwärmten dann langsam. Bei Erwärmung wurde der Rhythmus beschleunigt bis zu einer bestimmten Höchsttemperatur. Beim Überschreiten dieser Höchsttemperatur sank die Frequenz wieder ab, um bei 30—32 °C Gehirntemperatur in einen extrem langsamen Rhythmus überzugehen. Die Amplitude der Wellen veränderte sich im allgemeinen im Laufe der Erwärmung nicht wesentlich, meistens waren die trägeren Wellen etwas höher als die schnelleren Frequenzen. Die Höchsttemperatur, bei welcher der Umschlag in die niederen Frequenzen erfolgte, lag nicht bei allen Tieren gleich. Der Frequenzgipfel variierte zwischen 20 und 25 °C. Nach unseren Beobachtungen hängt die Lage dieses Gipfels von der vor Beginn des Versuches bestehenden Adaptation des Tieres an die Umgebungstemperatur ab. Wurden die Frösche vorher bei relativ hoher Zimmertemperatur (23 °C) aufbewahrt, dann lag auch der Gipfelpunkt hoch, bei Aufenthalt in niedriger Umgebungstemperatur (4—14 °C) lag der Gipfelpunkt niedriger.

Kühlte man die Tiere — wiederum von normaler Zimmertemperatur ausgehend — langsam ab, dann veränderte sich das registrierte EEG im Sinne einer fortschreitenden allgemeinen Frequenzverlangsamung.

Eine rasche Änderung der Umgebungstemperatur ergab immer einen Reizeffekt in Form einer Frequenzsteigerung, gleichgültig, ob die Umgebungstemperatur gesteigert oder herabgesetzt wurde. Darum waren Versuche mit rascher Temperaturänderung nicht zu werten.

Nachdem wir diese grundsätzlichen Beobachtungen über die Veränderung der Frequenz des Frosch-EEG bei langsamer Temperaturänderung gemacht hatten, leiteten wir von ein und demselben Tier über 3—4 Std. das EEG ab, indem wir nach der oben beschriebenen Methode bei ganz tiefen Gehirntemperaturen (vorheriger 24-stündiger Aufenthalt in der Kühlkammer bei 2 °C) anfangen und dann langsam die ganze Temperaturskala bis 30—32 °C Gehirntemperatur durchschritten.

Abb. 1 zeigt Ausschnitte aus den registrierten Kurven eines Versuches. Bei einer anfänglichen Gehirntemperatur von 8,6 °C wurden vorwiegend träge Wellen aufgezeichnet. Als Durchschnittsfrequenz ergab sich ein Wert von 3,9 Hz. Streckenweise zeigten sich auch höhere Frequenzen (5—10 Hz), jedoch im allgemeinen wurde das Kurvenbild von den dargestellten trägen Wellen beherrscht (Abb. 1a). Nach $\frac{3}{4}$ Std. wurde bei allmählicher Erwärmung des Raumes eine Gehirntemperatur von 12 °C erreicht. Auch jetzt herrschten noch die trägen Wellen vor, jedoch waren schon häufiger schnellere Frequenzen eingestreut und überlagert, so daß sich ein mittlerer Frequenzwert von 6,3 Hz ergab (Abb. 1b). Bei fortlaufender langsamer Erwärmung wurde die hirnelektrische Tätigkeit immer schneller (Abb. 1c), um nach $3\frac{1}{2}$ Std. bei einer Gehirntemperatur von 21,6 °C den schnellsten Rhythmus (11,3 Hz) zu erreichen (Abb. 1d). Bei noch weiterer Steigerung der Gehirntemperatur wurden die Gruppen der hohen Frequenzen immer seltener (Abb. 1e). 9—10 Hz-Wellen beherrschten das Bild bei 23—29 °C, um bei 30—31 °C Gehirntemperatur von tieferen Frequenzen (6—7 Hz)

abgelöst zu werden (Abb. 1f). Die Gesamtversuchsdauer betrug in diesem Fall 5 Stunden.

Grundsätzlich ergab sich bei allen Versuchstieren das gleiche Verhalten, wenn auch jeder Frosch seine individuelle hirnelektrische Tätigkeit, besonders hinsichtlich Amplitude und Grundfrequenz hat. Immer aber zeigte sich ein verlangsamtes EEG bei niederen Gehirntemperaturen ($4-8^{\circ}\text{C}$), ein Frequenzgipfel bei $20-23^{\circ}\text{C}$ und wiederum ein Absinken der Frequenz bis zum Tiefpunkt bei $30-32^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur. Unterhalb $4-5^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur war kaum eine hirnelektrische Tätigkeit festzustellen und oberhalb 33°C verschwand das EEG irreversibel. Dagegen war das Auftreten der trägen Wellen bei $30-31^{\circ}\text{C}$ reversibel, und nach

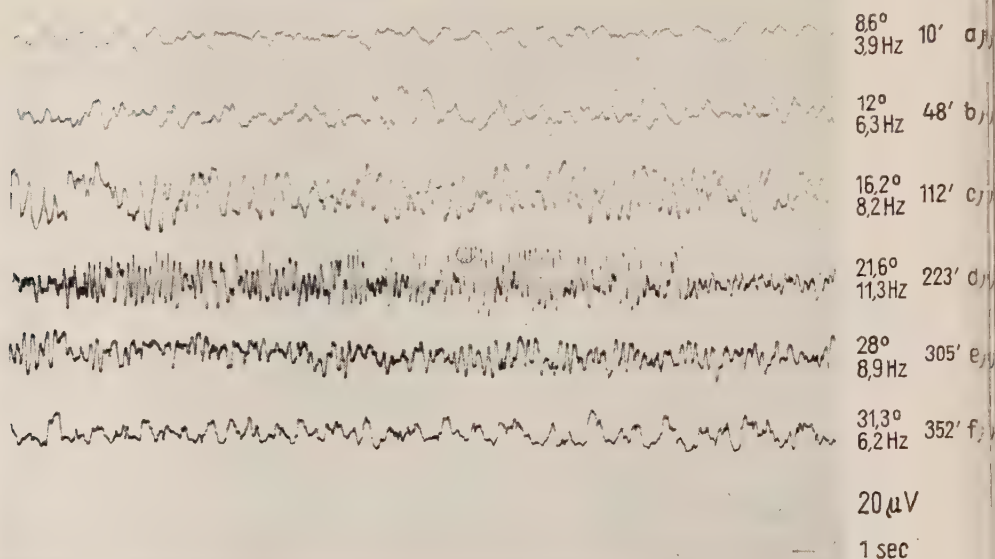


Abb. 1. Veränderung der Hirnwellenfrequenz bei verschiedenen Gehirntemperaturen. Kurven a) bis d): bei bis $21,6^{\circ}\text{C}$ ansteigender Temperatur ein deutliches Anwachsen der Frequenz. Kurven e) bis f): bei höheren Temperaturen ($28-31,3^{\circ}\text{C}$) Frequenzverlangsamung.

erfolgter Abkühlung konnte das gleiche Bild wie vor der Erwärmung registriert werden. Diese Maßnahme der Erwärmung und nachfolgenden Abkühlung ließ sich bei ein und demselben Tier mehrmals nacheinander durchführen.

Trägt man die in allen Versuchen erhaltenen Werte in ein Koordinatensystem (Temperaturwerte auf der Abszisse, Frequenzwerte auf der Ordinate), so ergibt sich die in Abb. 2 abgebildete Kurve der Mittelwerte. Sie zeigt einen fast geradlinigen flachen Anstieg, einen Gipfel bei $21-22^{\circ}\text{C}$ und ein etwas steileres Absinken. Die Ausgangsfrequenz von 5,8 Hz bei $5,8^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur wird am Ende der Kurve bei 32°C nicht ganz wieder erreicht (6,5 Hz). Für den ansteigenden Teil der Kurve zwischen 6 und 16°C ergibt sich ein Temperaturkoeffizient Q_{10} nach van't Hoff von

ungefähr 1,5. Der obere Teil der ansteigenden Phase (zwischen 16 und 21 °C) verläuft etwas flacher und zeigt einen Q_{10} -Wert von 1,3.

Zur genaueren Definition der Temperaturabhängigkeit der Hirnwellenfrequenz wurden die erhaltenen Frequenzwerte in die Arrheniusgleichung eingesetzt:

$$k_1 = k_0 \cdot e^{-\frac{\mu}{RT}} \quad (1)$$

k_1 bedeutet die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion, e die Basis des natürlichen Logarithmus, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur und μ die benötigte Anstoßenergie für das Ingangkommen der Teilreaktionen, d. h. die Aktivierungswärme in cal/g Mol. Je größer sie, also der Energiebedarf zum Aktivieren ist, umso langsamer verläuft nach der Gleichung 1 die Reaktion mit der Geschwindigkeitskonstanten k .

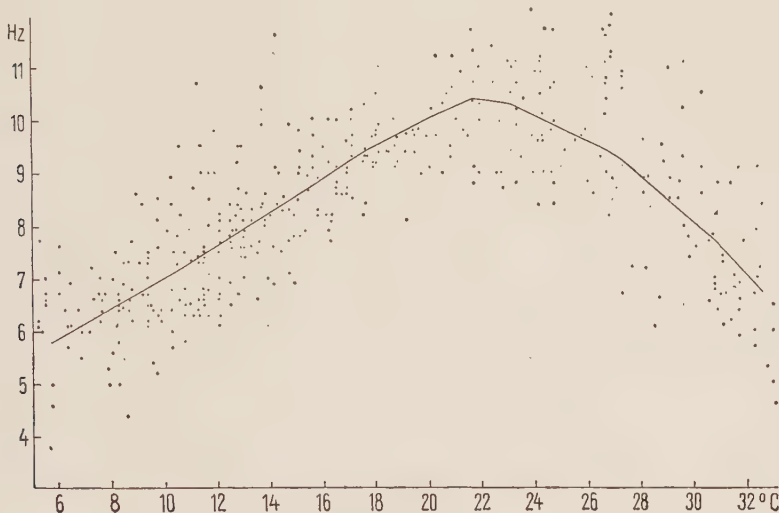


Abb. 2. Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Hirnwellenfrequenz und Gehirntemperatur. Kurve der Mittelwerte aus 10 Versuchen.

Den Wert von μ kann man graphisch aus der Neigung der Geraden gewinnen, die sich ergibt, wenn man die Gleichung 1 logarithmiert:

$$\log k_1 = \log k_0 - \frac{1}{T} \cdot \frac{\mu}{2,3 \cdot R} \quad (2)$$

Löst man diese Gleichung nach μ hin auf, so folgt:

$$-\mu = \frac{(\log k_1 - \log k_0) \cdot 2,3 \cdot R}{\frac{1}{T}} \quad (3)$$

Man ordnet den ermittelten Geschwindigkeitskonstanten als Ordinate den reziproken Wert der zugehörigen Temperatur als Abszisse zu. Es ergibt sich dann die Kurve in Abb. 3. Diese Kurve zeigt in dem Teil, der den Frequenz- und Temperaturanstieg wiedergibt, einen fast geradlinigen Verlauf mit einer negativen Schrägung. Für den Temperaturbereich von $6-16^{\circ}\text{C}$, also für den Teil der ansteigenden Kurve in Abb. 2, der einen Q_{10} -Wert von 1,5 ergab, erhielten wir in Abb. 3 negative μ -Werte von 7000—5000 cal. Bei weiterem Ansteigen der Temperatur werden die negativen μ -Werte kleiner (entsprechend einem Q_{10} von nur 1,3), um am Gipfel der Kurve der Abb. 3, also bei 22°C in positive μ -Werte überzugehen. Bei abfallender Kurve, d. h. bei steigender Gehirntemperatur und abnehmender Hirnwellenfrequenz nehmen die positiven μ -Werte schnell hohe Werte an.

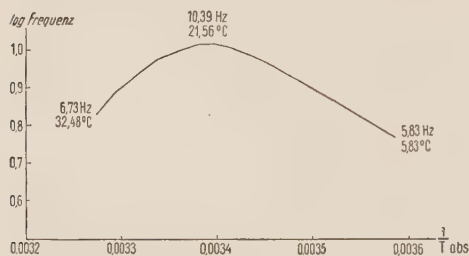


Abb. 3. Kurve der Mittelwerte der Arrheniusgleichung. Ordinate: log Frequenz. Abszisse: reziproke Werte der Absoluttemperatur.

Die Beziehung der μ -Werte zur jeweiligen Gehirntemperatur ist in Abb. 4 dargestellt. Für den Gehirntemperaturbereich von $6-16^{\circ}\text{C}$ bzw. 18°C besteht eine ziemliche Konstanz der μ -Werte, d. h. für diesen Temperaturbereich kann also die Arrheniusgleichung zu Recht angewandt werden.

Besprechung der Ergebnisse

Die vorliegenden Versuche ergaben eine deutliche Abhängigkeit der Hirnwellenfrequenz von der Gehirntemperatur. In dem Temperaturbereich, der für Kaltblüter weitgehend adäquat ist ($6-16^{\circ}\text{C}$), fand sich

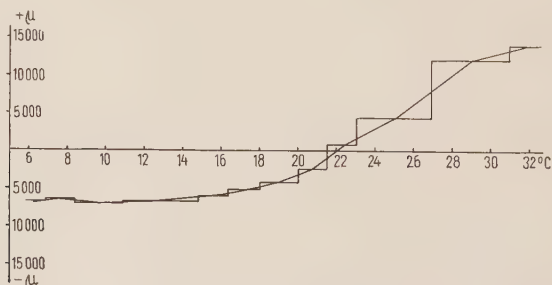


Abb. 4. Veränderung der μ -Werte bei steigender Gehirntemperatur.

eine direkte lineare Beziehung zwischen Frequenz und Temperatur. Der errechnete Temperaturkoeffizient nach *van't Hoff* Q_{10} betrug für den Temperaturbereich zwischen 6 und 16°C etwa 1,5 und für den Bereich zwischen 16 und 21°C etwa 1,3. Diese Werte sind wesentlich kleiner als der von *Libet* und *Gerard* ¹⁷ errechnete mittlere Temperaturkoeffizient von 2,3 in einem Temperaturbereich zwischen 14° und 30°C . Abgesehen von

dem viel größeren Q_{10} ist auch die Temperaturspanne, in welcher die *van't Hoff'sche Regel* in den Versuchen von *Libet* und *Gerard*¹⁷ Gültigkeit hat, wesentlich größer und liegt in einem höheren Temperaturbereich als in unseren Versuchen. Die Höchsttemperatur in den vorliegenden Versuchen lag bei 21° — 22° C, bei höheren Temperaturen trat die beschriebene Frequenzerniedrigung auf, wohingegen *Libet* und *Gerard*¹⁷ bis 30° C ständig eine Frequenzsteigerung registrieren konnten. Die genannten Verff.¹⁷ arbeiteten an isolierten Froschgehirnen, insbesondere an isolierten Bulbi olfactorii, die sie in Ringerlösung oder Serum aufbewahrten. In unseren Versuchen wurde dagegen nur von den Großhirnhemisphären in situ abgeleitet. Möglicherweise beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse auf der verschiedenen Versuchsmethodik.

Einen tieferen Einblick in die Natur der Hirnwellenfrequenz gab uns die Anwendung der *Arrheniusgleichung*. Die nach dieser Gleichung errechneten μ -Werte für den Temperaturbereich zwischen 6° und 18° C betrugen 7000—5000 cal. Sie liegen ein wenig unter dem von *Hoagland*^{9, 10} und *Jasper*¹⁵ gefundenen Wert von 8000 cal für die normale Alphawellentätigkeit des Menschen. Bei der Untersuchung der verschiedensten physiologischen Prozesse fand *Crozier* (s. *Netter*²¹) ganz besonders häufig μ -Werte von bestimmter Größe, sodaß sich drei Gruppen von μ -Werten als besonders charakteristisch heraushoben: 8000 cal; 11 000—12 000 cal; 16 000—18 000 cal. Auch wenn unsere μ -Werte mit 7000—5000 cal ein wenig niedrig sind, ist anzunehmen, daß sie noch zu dem untersten Gipfel von *Crozier's* polygonaler Frequenzeinteilung (= 8000 cal) gehören. Interessanterweise gibt *Hoagland*⁹ an, daß die pharyngealen Atembewegungen des Frosches einen μ -Wert von 8500 cal haben, also einen Wert, der sehr nahe an unseren Wert von 7000—5000 cal heranreicht.

Es wäre zweifellos übereilt, aus dem errechneten μ -Wert von 7000—5000 cal einen Schluß auf die der Hirnaktion zu Grunde liegenden chemischen Prozesse zu ziehen. Auch ist es durchaus fraglich, ob — wie *Hoagland*⁹ meint — der μ -Wert den langsamsten Prozeß in der Kette des reagierenden Systems, also den Schrittmacher charakterisiert. Dieser Schluß auf eine Schrittmacherreaktion ist nach *Netter*¹² nämlich nur dann berechtigt, wenn große Unterschiede in der Geschwindigkeit der einzelnen Vorgänge bestehen und sich eine Reaktion als besonders langsam heraushebt. Andernfalls ist das μ der Gesamtreaktion nicht identisch mit dem der langsamsten Teilreaktion.

Im übrigen ist es nicht verwunderlich, daß die *Arrheniusgleichung* nur für einen bestimmten Temperaturbereich in Frage kommt. Alle biologischen Prozesse sind natürlicherweise durch eine obere Temperatur begrenzt, weil die chemischen Katalysevorgänge in der Zelle an die Eiweißstruktur derselben gebunden sind. Beim Kaltblüter liegt das Temperaturoptimum weitaus niedriger (20° — 22° C) als beim Warmblüter (39° C) (*Gänshirt*⁷). Daß dieses Temperaturoptimum außerdem noch von der Adaptation des Tieres an die Umgebungstemperatur abhängt, erwähnten wir schon.

Die nach dem Temperaturoptimum sehr schnell eintretende Frequenzverlangsamung könnte als Wärmelähmung des Gehirns gedeutet werden, vergleichbar der reversiblen Wärmelähmung am Froschherzen, die bei höheren Temperaturen in die irreversible Wärmestarre übergeht. Ähnliche Befunde fanden *ten Cate et al.*²⁵ und *Horsten*¹⁴ bei Ratten.

Herrn Professor *Schütz* möchte ich auch an dieser Stelle für Anregung und Förderung der Untersuchungen danken. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Mittel zur Durchführung der Untersuchungen.

Zusammenfassung

Die Einwirkung der Temperatur auf die Hirnwellenfrequenz wurde an Fröschen untersucht.

Folgende Versuchsergebnisse wurden erzielt:

1. Unterhalb 4°C Gehirntemperatur war eine hirnelektrische Tätigkeit kaum festzustellen. Bei Temperaturen um $6\text{--}8^{\circ}\text{C}$ zeigten die Hirnwellen eine sehr niedrige Frequenz, der mittlere Frequenzbereich lag bei 3,9 Hz. Bei langsam ansteigender Temperatur ergab sich ein stetiges Anwachsen der Frequenz bis zur Höchsttemperatur von $21,6^{\circ}\text{C}$. Oberhalb dieser Temperatur sank die Frequenz wieder ab. Bei $32\text{--}33^{\circ}\text{C}$ erlosch die hirnelektrische Tätigkeit vollständig.
2. Das Auftreten der trägen Wellen bei höheren Gehirntemperaturen ($30\text{--}31^{\circ}\text{C}$) war reversibel.
3. Die *van't Hoff'sche Regel* erfüllte sich für den Temperaturbereich zwischen $6\text{--}21^{\circ}\text{C}$. Zwischen 6 und 16°C wurde ein Q_{10} von 1,5, zwischen 16 und 21°C ein Q_{10} von 1,3 errechnet.
4. Die Logarithmen der Frequenzen stehen in linearer Beziehung zu den reziproken Werten der Absoluttemperatur; die Arrheniusgleichung hatte also Gültigkeit. Es ergaben sich μ -Werte zwischen 5000 und 7000 cal für den Temperaturbereich zwischen 6 und 16°C . Bei weiter ansteigender Temperatur wurden die μ -Werte kleiner, um bei $21,6^{\circ}\text{C}$ in positive μ -Werte überzugehen, d. h. von diesem Zeitpunkt an galt die Arrheniusgleichung nicht mehr.
5. Die erhaltenen Versuchsergebnisse wurden mit früheren Versuchen anderer Autoren verglichen und diskutiert.

Summary

Below 4° (centigrades) of brain temperature no electrical action of the brain is observed. At 6° to 8° , the frequency lies at 3.9 hertzian units. The frequency thereafter increases with the temperature until it reaches 11 hertzian units between 21° and 22° . A further increase of the temperature results in a decline of frequency. At 32° to 33° , the electrocorticogram disappears irreversibly. Within the temperature range of 6° to 21° , the Q_{10} -values are lying between 1.5 and 1.3 and the μ -values between 7,000 and 5,000 cal.

Résumé

Aucune activité électrique du cerveau ne peut être constatée si celui-ci a une température au dessous de 4° centigrades. Pour une température de $6^{\circ}\text{--}8^{\circ}$ centigrades, la fréquence d'ondes est d'environ 3,9 hertz. Si la température monte, la fréquence augmente également jusqu'à ce que, entre une température de 21° et de 22° centigrades, elle atteigne 11 hertz. Un accroissement ultérieur de la température amène une diminution de la fréquence et, à une température de 32° à 33° centigrades, l'électrocorticogramme disparaît irréversiblement. Entre 6° et 21° centigrades, les valeurs Q_{10} sont entre 1,5 et 1,3, les valeurs μ entre 7000 et 5000 calories.

Schrifttum

- 1 Bethe, A., Pflügers Arch. **254** (1951): 1 — 2 Bremer, E., Compt. rend. Soc. Biol. Paris, **128** (1938): 544 — 3 Bremer, E., Arch. néerl. physiol. **28** (1948): 481 — 4 Caspers, H. u. K. Winkel, Pflügers Arch. **255** (1952): 391 — 5 Chatfield, P. O., Ch. P. Lyman u. D. P. Purpura, EEG-Clin. Neurophysiol. **3** (1951): 225 — 6 Fazekas, J. F. u. H. E. Himwich, Proc. Soc. exper. Biol. Med., **42** (1952): 537 — 7 Gänshirt, H., EEG-Clin. Neurophysiol. **5** (1953): 120 — 8 Himwich, H. E., K. M. Bowman, W. Goldfarb u. J. F. Fazekas, Fiziol. Ž. **29** (1940): 271 — 9 Hoagland, H., Amer. J. Physiol. **116** (1936): 604 — 10 Hoagland, H., Science **83** (1936a): 84 — 11 Hoagland, H., M. A. Rubin u. D. E. Cameron, J. Neurophysiol. **2** (1939): 170 — 12 v. Holst, E., Zool. Jb. Abt. Zool. u. Physiol. **53** (1933): 67 — 13 Horikawa, R., Fol. psychiatr. Jap. **5** (1951): 71 — 14 Horsten, G. P. M., Acta brevia Neerl. physiol. **17** (1949): 23 — 15 Jasper, H., Science **83** (1936b): 259 — 16 Klensch, H. u. E. Kuhnke, Pflügers Arch. **265** (1953): 265 — 17 Libet, B. u. R. W. Gerard, J. Neurophysiol. **2** (1939): 153 — 18 Libet, B., J. F. Fazekas, A. M. Meierowsky, E. H. Campbell u. H. E. Himwich, Amer. J. Physiol. **129** (1952): 404 — 19 Lin, Tsung-yi, M. M. Healey, M. F. Finn u. M. Greenblatt, EEG-Clin. Neurophysiol. **5** (1953): 217 — 20 Müller, H. W., Zschr. Biol. **104** (1951): 244 — 21 Netter, H., Biologische Physikochemie, Potsdam, 1950 — 22 Rohrer, H., Die elektrischen Vorgänge im menschlichen Gehirn, Leipzig, 1941 — 23 Rohrer, H., Comment. Pontif. Acad. Sci. **2** (1938): 225 — 24 Saathoff, J. u. E. Opitz, Pflügers Arch. **255** (1952): 492 — 25 ten Cate, J., G. P. M. Horsten u. L. G. Koopman, EEG-Clin. Neurophysiol. **1** (1949): 231 — 26 Teschan, P. u. E. Gellhorn, Amer. J. Physiol. **159** (1949): 1 — 27 Winterstein, H., Hdbch. norm. u. path. Physiol. **9** (1929): 517

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)*

Der Einfluß der Temperatur auf das Elektrocorticogramm der Ratte

Von Margret Lemaitre

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 13. November 1953

Einleitung

Nach der Untersuchung des Frosch-EEG unter verschiedenen Temperaturen, die wir besonders hinsichtlich der Wirkung auf die Wellenfrequenz vorgenommen hatten⁵, wurde auf Anregung von Herrn Prof. Schütz auch das Verhalten von Warmblütern unter den gleichen Versuchsbedingungen untersucht.

Bezüglich der Literaturhinweise verweisen wir auf die vorhergehende Arbeit⁵.

Methodik

Die Versuche wurden im Sommer 1953 an 20 weißen Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 200—300 g durchgeführt. Den Tieren wurde in Äthernarkose die Kopfhaut in cranio-caudaler Richtung geschlitzt und beiseite geschoben. Das Bindegewebe und das Periost der Schädeldecke wurde in der Scheitelgegend stumpf abpräpariert und auf der Scheitelhöhe 2 mm rechts und links der Sutura sagittalis je eine Messingschraube mit abgestumpfter Spitze von 1,4 mm Durchmesser eingeschraubt. Das Gewinde dieser Schrauben war 3 mm lang und wurde vollständig in den Schädelknochen hineingedreht. Eine Bohrung im Kopf der Schraube von 0,6 mm Durchmesser nahm den Stift des Ableitungsdrahtes auf, der zum Eingang des Vorverstärkers führte. Bei dieser Lage der Elektroden erfolgte die Ableitung der Hirnaktionsströme beiderseits von der Area striata der Großhirnhemisphäre. Die Ableitung erfolgte unipolar abwechselnd gegen das rechte oder das linke Ohr.

Nachdem die Ableitungsschrauben befestigt waren, führten wir eine Tracheotomie aus und banden in die Luftröhre eine Glaskanüle ein, an die nach der erfolgten Curarisierung die Schläuche zur Atempumpe angeschlossen wurden.

Das Tier wurde in Bauchlage in die Temperatorkammer gebracht, und bis zum Abklingen der Äthernarkose (Verschwinden der trägen Wellen, Auftreten des Wach-EEG) wurde das Elektrocorticogramm abgeleitet. Dann erfolgte eine

intramuskuläre Injektion von d-Tubocurarinchlorid (0,03 mg/100 g Rattengewicht). Von dem in dieser Weise immobilisierten Tier wurde bei künstlicher Beatmung meistens über 2–3 Stunden das ECG aufgezeichnet. Während dieser Zeit wurde die Raumtemperatur nach der in der vorhergehenden Arbeit⁵ beschriebenen Methode verändert. Zum Unterschied von den Froschversuchen gingen wir bei den Ratten jedoch immer von Zimmertemperatur (22 °C) aus und erhöhten oder erniedrigten diese Temperatur. Dabei interessierte uns im besonderen Maße die Abkühlung der Tiere, da — wenn auch bei weit geringeren Temperaturschwankungen — am Menschen heute ähnliche Maßnahmen bei der Durchführung des sog. „künstlichen Winterschlafes“³ vorgenommen werden.

Die Temperaturmessung erfolgte cerebal mit einem Thermoelement, das durch ein Loch in der Schädeldecke 1 mm tief in die Hirnrinde eingelassen war. Die Meßstelle lag in unmittelbarer Nähe einer der beiden Ableitungsschrauben.

Die Registrierung und Auswertung der Kurven geschah so, wie es in der vorhergehenden Arbeit⁵ beschrieben wurde.

Ergebnisse

Bei Zimmertemperatur ist das typische Wach-Elektrogramm der Ratte bei Aufzeichnung des Hirnaktionsstrombildes vom frei sich bewegenden Tier charakterisiert durch eine gewisse Dysrhythmie. Wellenzüge mit hoher Frequenz (um 11–13 Hz) werden von 5–8 Hz Wellen unterbrochen. Auch die Form der Wellen ist nicht gleichmäßig und glatt. Die niederen Frequenzen sind z. T. von sehr schnellen Wellen niedriger Amplitude überlagert, so daß im ganzen ein etwas unruhiges Bild entsteht. Dabei liegen die Amplituden sowohl der schnellen als auch der langsamen Wellen zwischen 80 und 120 Mikrovolt (Abb. 1 a). Betrachten wir dagegen das Wach-EEG eines Tieres, welches während der Ableitung ruhig sitzt, so finden wir eine größere Regelmäßigkeit (Abb. 1 b). Jetzt herrschen die trägen Wellen von 5–7 Hz vor, die zwar auch noch von schnellen Frequenzen überlagert sind; jedoch ist das Kurvenbild im Ganzen regelmäßiger und gleichmäßiger. In dem Stadium der abklingenden Äthernarkose wechseln lange Strecken von Wachrhythmus mit typischen Narkosewellen ab. In diesen Strecken des Wach-EEG (Abb. 1 c) ergeben sich im regelmäßigen Kurvenbild ebenfalls trägere Frequenzen von 5–8 Hz, die bei Fehlen von äußeren Reizen keine Überlagerung durch höhere Frequenzen aufweisen. Die Amplituden der Wellen sind etwas größer als im sogenannten „aktiven“ Wach-EEG und schwanken zwischen 100 und 200 Mikrovolt. Das EEG eines curarisierten Tieres mit einer Gehirntemperatur zwischen 31 und 38 °C gleicht hinsichtlich Wellenform, Frequenz, Amplitude und Regelmäßigkeit sehr dem Wachrhythmus, der streckenweise in das Bild der abklingenden Narkose eingelagert ist (Abb. 1 d) (vgl. dazu *Bovet und Longo*¹). Wir beschreiben die Unterschiede zwischen dem Wach-EEG eines frei herumlaufenden und eines immobilisierten Tieres deshalb, weil wir annehmen möchten, daß es auch beim Tier im Wachzustand eine EEG-Form gibt, die nicht durch äußere Reize modifiziert ist — ähnlich wie beim Menschen das gleichmäßige Bild der Alphawellen bei geschlossenen Augen. Wir unterscheiden deshalb bei der Ratte zwischen einem aktiven (Abb. 1 a) und einem passiven Wach-EEG (Abb. 1 b, c, d).

Das Hirnaktionsstrombild der curarisierten Ratte bei Zimmertemperatur ist also das Ausgangsbild unserer Untersuchungen. Zu Beginn der Ableitung hatten die Ratten meistens nur noch eine Gehirntemperatur von $27-28^{\circ}\text{C}$, weil sich die Tiere schon merklich abgekühlt hatten. Durchschnittlich fanden wir ein Bild, in dem 5–6 Hz Wellen vorherrschten, die in Gruppen angeordnet waren. Die Amplituden der Wellen variierten von Tier zu Tier zwischen 80 und 280 Mikrovolt. Dabei fiel immer wieder die gruppenweise Anordnung dieser regelmäßigen 5–6 Hz Wellen auf, die manchmal stark, manchmal weniger deutlich ausgeprägt war. Die Zwischenstrecken waren im ganzen etwas dysrhythmisch und zeigten meistens ganz flache träge Schwankungen, die von viel schnelleren Wellen niedriger Amplitude überlagert waren. Die deutlichste Veränderung im Laufe der Abkühlung oder Erwärmung zeigte sich jedoch an den Gruppen der regelmäßigen Wellen, auf die wir daher das Hauptaugenmerk richteten.

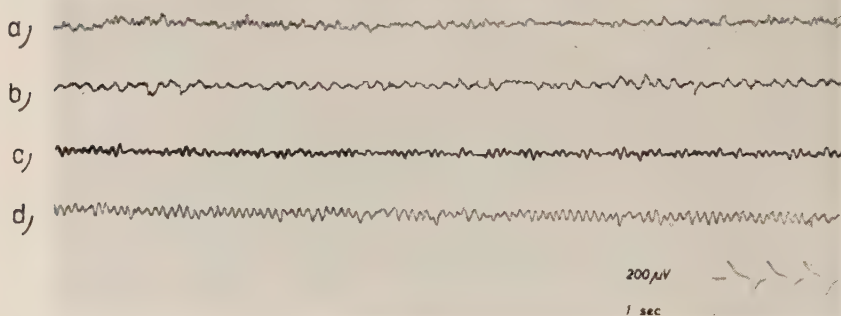


Abb. 1. Aktives und passives Wach-EEG der Ratte: Kurve a) frei herumlaufendes Tier: aktives Wach-EEG. Kurve b) ruhig sitzendes Tier. Kurve c) in der abklingenden Narkose sich befindliches Tier: passives Wach-EEG. Kurve d) curarisiertes Tier: passives Wach-EEG.

Steigerten wir die Raumtemperatur langsam und kontinuierlich, so nahmen die Gruppen der regelmäßigen Wellen zunächst an Dauer zu. Sie beherrschten manchmal minutenlang das Bild vollständig, besonders bei Gehirntemperaturen zwischen 30 und 35°C . Die Durchschnittsfrequenz der Wellen stieg dabei von 5 Hz bis auf 8 Hz an. Die Amplituden der in Gruppen angeordneten Wellen veränderten sich nicht wesentlich. In einigen Fällen nahmen auch bei weiterer Temperatursteigerung diese Gruppen an Dauer zu bei ebenfalls zunehmender Frequenz, bis sie bei etwa 38°C Gehirntemperatur durchschnittlich 9 Hz erreichten. Erst dann wurden die in den Zwischenstrecken eingelagerten trägen Wellen größer und nahmen an Häufigkeit zu. Gleichzeitig verminderte sich die Dauer der regelmäßigen Wellengruppen, sodaß sich eine niedere Durchschnittsfrequenz (etwa 7–8 Hz) ergab. Dieses brauchte jedoch nicht immer der Fall zu sein; in einigen Versuchen steigerte sich die Frequenz der regelmäßigen Wellen bis 40°C

kontinuierlich, um dann erst abzufallen. Selbst wenn keine weitere Temperatursteigerung mehr erfolgte, wie in Abb. 2 f, g, h, traten bei nur kurz anhaltender hoher Hirntemperatur von z. B. $41,6^{\circ}\text{C}$ (in Abb. 2 ca. 5 Min.) mehr und mehr die trägen Wellen in den Vordergrund, sie nahmen beträchtlich an Amplitude zu und beherrschten schließlich das jetzt deutlich dysrhythmische Bild vollständig (Abb. 2).

War die Steigerung der Raumtemperatur in mittleren Temperaturbereichen (um 36°C) einmal zu rasch erfolgt, so konnte das bei dieser

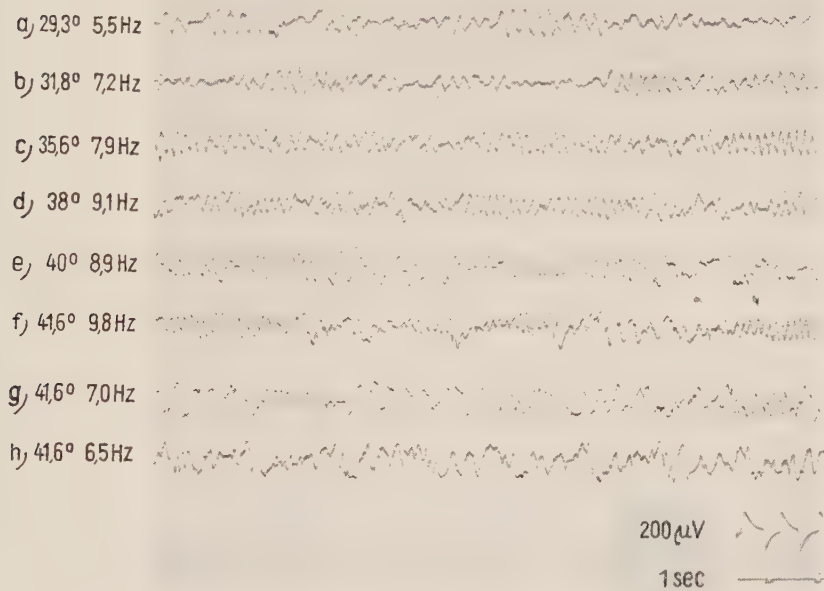


Abb. 2. ECG der Ratte bei Steigerung der Gehirntemperatur. Kurven a) bis d): bis $38-39^{\circ}\text{C}$ zeigt sich eine deutliche Zunahme der Durchschnittsfrequenz. Kurven e) bis h): die in den Zwischenstrecken eingelagerten trägen Wellen nehmen an Häufigkeit und Amplitude zu, dadurch Verminderung der Durchschnittsfrequenz oberhalb 40°C .

Hirntemperatur sonst übliche regelmäßige Bild schlagartig in ein dysrhythmisches Kurvenbild wechseln. Eine sofortige mäßige Abkühlung des Tieres ließ die trägen Wellen jedoch nach und nach verschwinden und schon nach 5 Min. war das normale Hirnstrombild wiederhergestellt. Eine darauffolgende langsamere Erwärmung zeigte den üblichen Effekt der Frequenzsteigerung.

Kühlte man die Tiere von der Ausgangsgehirntemperatur von 28°C ausgehend ab, so wurden zunächst die regelmäßigen Wellen langsamer, sie beherrschten aber noch in langen Gruppen das Kurvenbild bis zu einer Gehirntemperatur von ungefähr $23,5^{\circ}\text{C}$. Bei weiterer Unterkühlung nahm die Frequenz der regelmäßigen Wellen immer mehr ab (bis $2,6\text{ Hz}$), die Gruppen wurden seltener und die Zwischenstrecken nahezu isoelektrisch

(21—22 ° C). Die Amplituden der regelmäßigen Wellen hatten sich bis zu diesem Zeitpunkt noch kaum verändert. Unter 20 ° C Gehirntemperatur nahmen die Amplituden jedoch sehr an Höhe ab, die regelmäßigen, jetzt sehr trägen Wellen zeigten immer kürzere Gruppen, und bei 18 ° C erlosch die hirnelektrische Tätigkeit weitgehend (Abb. 3). Begann man nun wieder mit der Erwärmung, so blieb das Kurvenbild bis 23 ° C Gehirntemperatur fast isoelektrisch, es konnte keine bemerkenswerte hirnelektrische Tätigkeit festgestellt werden. Erst über 23 ° C Gehirntemperatur traten langsam die ersten trägen Wellen auf, die im Laufe der folgenden Erwärmung

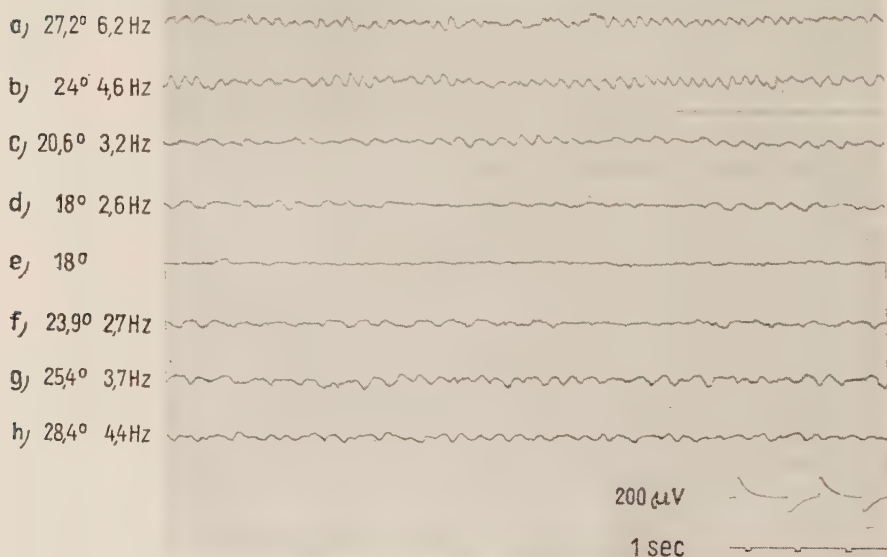


Abb. 3. Veränderungen des Ratten-ECG bei Abkühlung (Kurven a)–e) und langsam beginnender Wiedererwärmung (Kurven f)–h).

mehr und mehr an Amplitude und Frequenz zunahmen. Jedoch blieben besonders die Frequenzwerte deutlich unter denjenigen bei der Abkühlung. Die Frequenz stieg also innerhalb derselben Temperaturspanne etwas flacher an im Gegensatz zu dem steileren Frequenzabfall bei der Abkühlung. Bei dem Ausgangspunkt von 28,4 ° C Gehirntemperatur wurde nur eine Durchschnittsfrequenz von 4,4 Hz erzielt (Abb. 4 e–h).

Die graphische Darstellung der Kurve der Mittelwerte aus allen Versuchen in Abb. 4 (Frequenzwerte auf der Ordinate, Temperaturwerte auf der Abszisse) zeigt von 18 bis 38 ° C Gehirntemperatur einen geradlinigen Anstieg der Frequenz von 2,5 Hz bis etwa 8,5 Hz. Diese Mittelwertskurve schließt alle Versuche, sowohl Abkühlung als auch Erwärmung ein. Obwohl, wie oben beschrieben, die Erwärmung von 18–28 ° C ein etwas flacheres Ansteigen der Frequenzen ergab, haben wir nur eine Kurve ge-

zeichnet, da der flachere Anstieg bei der Erwärmung noch innerhalb der normalen Streubreite lag. Oberhalb 40°C ließ sich keine eindeutige Beziehung zwischen Frequenz und Temperatur mehr feststellen, da sich die

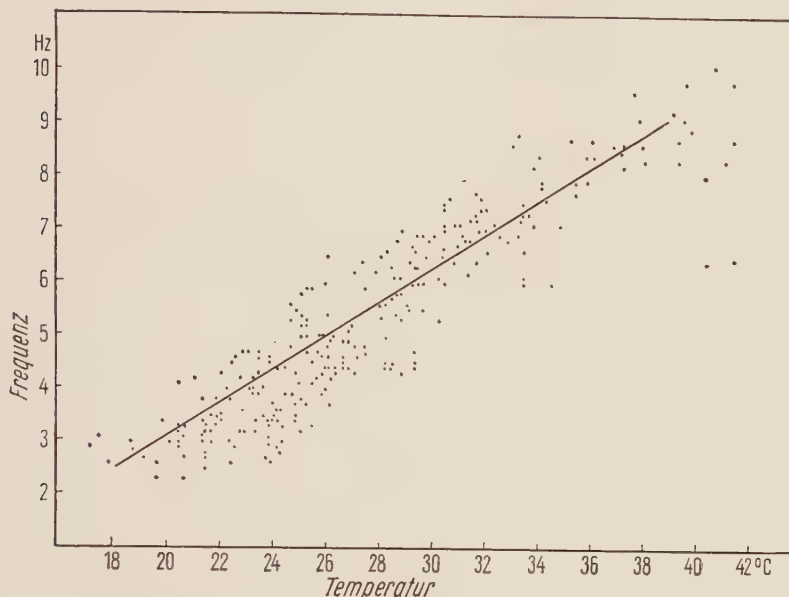


Abb. 4. Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen Hirnwellenfrequenz und Gehirntemperatur.

Frequenz wesentlich eindrucksvoller als in den niederen Temperaturbereichen mit der Dauer des Aufenthaltes in der hohen Temperatur veränderte. Die trägeren 6 Hz Wellen traten bei 41°C schnell auf und waren meistens

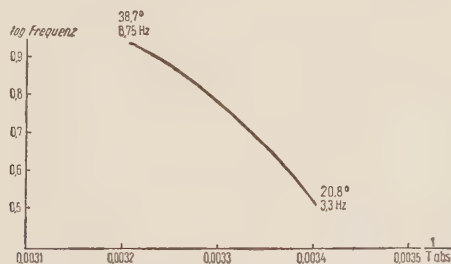


Abb. 5. Kurve, die sich bei Einsetzen der erhaltenen Werte in die Arrheniusgleichung ergibt. Ordinate: log Frequenz. Abszisse: reziproke Werte der Absoluttemperatur.

nicht mehr reversibel. Der Temperaturkoeffizient Q_{10} nach *van't Hoff* lag für die gesamte Anstiegsphase zwischen 3,3 und 1,5.

Bei Einsetzen der erhaltenen Werte in die Arrheniusgleichung ergab sich die in Abb. 5 dargestellte Kurve (Ordinate = log Frequenz,

Abszisse = reziproke Werte der Absoluttemperatur). Die Phase des Frequenz- und Temperaturanstiegs ist eine leicht nach oben konvexe Kurve mit einer negativen Schrägung. Die μ -Werte verändern sich dementsprechend im Laufe des Anstiegs, sie sind zunächst hoch (15 000—12 000 cal), im Mittelteil der Kurvenstrecke ist $\mu = 11\,000$ —8000 cal, kurz vor dem Gipfelpunkt fallen die Werte bis auf 7000 cal ab.

Besprechung der Ergebnisse

Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorhergehenden Arbeit über die Temperaturabhängigkeit des Frosch-EEG⁵ kann gesagt werden, daß auch bei der Ratte eine deutliche Abhängigkeit des elektrencephalographischen Bildes von der Temperaturhöhe besteht. Insbesondere steht die Wellenfrequenz in einer ganz bestimmten Beziehung zur Höhe der cerebralen Temperatur. Bei niederen Gehirntemperaturen (18—19 °C) ist der Wellenrhythmus sehr langsam (2—3 Hz), und er steigt, ebenso wie beim EEG des Frosches, mit der Erhöhung der Temperatur langsam an bis zum Temperaturoptimum von 38—39 °C, wo sich eine durchschnittliche Wellenfrequenz von 8—9 Hz findet. Bei noch weiterer Steigerung der Gehirntemperatur fällt dann im Gegensatz zum Frosch-EEG die Wellenfrequenz ziemlich plötzlich bis auf ungefähr 6 Hz ab (s. Abb. 2). Der Temperaturbereich, in dem der Anstieg der Frequenz erfolgte, liegt naturgemäß bei der Ratte als einem Warmblüter höher als beim Frosch. Beim Frosch reichte die Anstiegsphase von 6—20 °C, bei der Ratte von 18—38 °C. Außerdem liegt der Gesamtfrequenzbereich im Durchschnitt beim Frosch höher (6—12 Hz) als bei der Ratte (2—9 Hz). Dabei zeigt die Mittelwertskurve der Frequenz in beiden Fällen in der Anstiegsphase keinen exponentiellen Verlauf, d. h. für den gesamten Bereich der Anstiegsphase der Kurve gilt nicht ein und derselbe Q_{10} -Wert. Das Q_{10} ändert vielmehr sowohl beim Frosch als auch bei der Ratte beim Durchlaufen der Temperaturskala seinen Wert und zwar beim Frosch von 1,5—1,3 und bei der Ratte von 3,3—1,5. Entsprechend der linearen Abhängigkeit der Frequenz von der Temperatur liegen die größten Q_{10} -Werte in den niederen Temperaturbereichen und nehmen zum Gipfelpunkt der Kurve hin langsam ab. Aus der Anwendung der Arrheniusgleichung ergeben sich für die Ratte in dem Gehirntemperaturbereich von 18—38 °C negative μ -Werte von 15 000—7000 cal. Es liegt also im Bereich des Frequenzanstiegs ebenfalls kein einheitlicher μ -Wert vor; er ändert seine Größe und zwar in wesentlich stärkerem Ausmaß (15 000—7000 cal) als beim Frosch (7000—5000 cal). Eine Deutung dieses Befundes kann nur insoweit gegeben werden, als man annehmen kann, daß die dem Hirnwellenrhythmus beim Warmblüter (Ratte) zu Grunde liegenden Prozesse wesentlich komplexerer Natur sein müssen als beim Kaltblüter.

Der Abfall der Kurve oberhalb des Temperaturoptimums vollzieht sich bei Fröschen etwas schneller als der Anstieg. Dieses ist auch von anderen temperaturabhängigen Prozessen bekannt. Nach Netter⁴ vollzieht sich der

Wirkungsabfall oberhalb des Temperaturoptimums im allgemeinen bei wachsender Temperatur schneller als der Wirkungsanstieg unterhalb desselben. Auch bei Ratten erfolgt nach Überschreiten des Temperaturoptimums ein Abfall der Frequenz, jedoch ist dieser in der Beziehung zur Höhe der cerebralen Temperatur nicht genau festlegbar. In höheren Hirntemperaturbereichen (über 40°C) ist die Dauer der Temperatureinwirkung weit entscheidender für die Wellenfrequenz als bei niederen Hirntemperaturen. Bei nur kurz anhaltender hoher Hirntemperatur treten auch bei Ratten die trägen Wellen auf (6 Hz). Es werden jedoch bei Überschreiten der Höchsttemperatur bei Fröschen und Ratten nicht mehr die tiefen Frequenzen erreicht, die sich in der beginnenden Anstiegsphase bei ganz niedrigen Gehirntemperaturen ergaben. Bei Fröschen beträgt die Endfrequenz bei 32°C Gehirntemperatur 7 Hz im Gegensatz zur Anfangsfrequenz von 5,8 Hz bei 6°C cerebraler Temperatur. Die Ratten erreichen bei $41\text{--}42^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur nur 6—7 Hz, hatten jedoch bei 18°C eine Hirnwellenfrequenz von 2,8 Hz. Außerdem ist das Kurvenbild bei den Ratten besonders bei hohen Hirntemperaturen stark dysrhythmisch. Da wir annehmen, daß eine Erwärmung bis zu solch hohen Gehirntemperaturen Veränderungen ganz anderer Art in den Hirnzellen macht als eine Abkühlung, sind diese aufgezeigten Effekte nicht verwunderlich. Die Auskühlung verursacht eine Verlangsamung sämtlicher Stoffwechselvorgänge, die sich in einem extrem langsamen Wellenrhythmus äußert. Auch beim Winterschläfer (s. *Chatfield, Lyman und Purpura* ²), der in den tiefen Körpertemperaturbereichen eine deutliche Stoffwechselreduktion zeigt, findet man im Zustand des Erwachens bei $19\text{--}21^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur nur sehr langsame Hirnwellen. Die Bedeutung des „künstlichen Winterschlafes“ beim Menschen, die in der narkoseähnlichen Wirkung besteht, hat ihre Ursache in der Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge. Man könnte an eine zunehmende Abdichtung der Zellmembranen denken. In diesem Zusammenhang sind die Beobachtungen von *Tesch* und *Gellhorn* ⁶ interessant, die wir bestätigen konnten: Mit Urethan narkotisierte Ratten zeigen bei tiefen Gehirntemperaturen klinisch und elektrencephalographisch ein deutliches Narkosebild. Bei höheren Gehirntemperaturen erwachen die Tiere jedoch aus ihrem Schlafzustand, sie werden unruhig, schnuppern und führen kleine Bewegungen aus. Im EEG sind lange Strecken Wachrhythmus eingelagert, die nur ab und zu von wenigen Narkosewellen unterbrochen werden. Steigert man die Hirntemperatur noch mehr, so wird das Tier vollständig wach und im Hirnaktionsstrombild sind keine Zeichen von Narkosezustand mehr festzustellen. Eine Abkühlung der Ratte, ohne nochmalige Urethanisierung, läßt im EEG wieder das typische Narkosebild erscheinen und das Tier zeigt wieder das Bild des tiefen Schlafes.

Die von uns beobachtete, nach dem Temperaturoptimum eintretende Frequenzverlangsamung könnte schon der Beginn einer „Denaturierung“ sein, die anfangs noch reversibel, in höheren Temperaturbereichen jedoch irreversibel ist. Die langsamen Wellen nach Überschreiten des Temperatur-

optimums würden dann also der Ausdruck eines ganz anderen Vorganges in den Hirnzellen sein als in dem Fall der Abkühlung.

Herrn Professor *Schütz* möchte ich auch an dieser Stelle für Anregung und Förderung der Untersuchungen danken. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Mittel zur Durchführung der Untersuchungen.

Zusammenfassung

Die Beeinflussung des Hirnaktionsstrombildes durch die Temperatur wurde an Ratten untersucht. Folgende Versuchsergebnisse wurden erzielt:

1. Bei wachen Ratten kann man zwischen einem aktiven und einem passiven EEG unterscheiden. Das aktive EEG wird von frei herumlaufenden Tieren aufgenommen, das passive EEG von ruhig sitzenden, curarisierten oder im Zustand der abklingenden Narkose sich befindenden Tieren. Bei der abklingenden Narkose zeigen sich im EEG zwischen einzelnen Narkosewellen die typischen langen Strecken Wachrhythmus.
2. Curarisierte Ratten zeigen unterhalb 18°C Gehirntemperatur keine bemerkenswerte hirnelektrische Tätigkeit. Bei Erwärmung von 18°C an aufwärts treten erst bei 23°C die ersten trägen Wellen auf mit einer Frequenz zwischen 2 und 3 Hz. Die Wellenfrequenz nimmt im Laufe der Erwärmung zu bis zum Höchstpunkt von durchschnittlich 9 Hz bei $38\text{--}40^{\circ}\text{C}$ Gehirntemperatur. Bei 41°C tritt, auch wenn keine weitere Temperatursteigerung mehr erfolgt, schnell und abrupt der Frequenzabfall bis auf 6 Hz ein. Kühlt man die Tiere bis 28°C Gehirntemperatur ab, so erfolgt der Frequenzabfall unterhalb 38°C in der gleichen Weise wie der Anstieg. Dann wird der Abfall etwas steiler als der Anstieg und im Gegensatz zur Erwärmung verschwinden die letzten trägen Wellen erst bei 18°C .
3. Für die Anstiegsphase der Frequenz zwischen 18 und 38°C ergeben sich Temperaturkoeffizienten Q_{10} nach *van't Hoff* von 3,3—1,5.
4. Bei Einsetzen der Werte in die Arrheniusgleichung ergeben sich für den Gehirntemperaturbereich zwischen 18 und 38°C μ -Werte von 15 000 bis 7 000 cal.
5. Die erhaltenen Versuchsergebnisse werden mit den Ergebnissen anderer Autoren und den eigenen Versuchen an Fröschen verglichen und diskutiert.

Summary

When raising the brain temperature from 18° (centigrades) upward, then the first two to three inert hertzian waves are observed only at a temperature of 23° centigrades. The wave frequency thereafter increases up to a maximum of 9 hertzian units at a brain temperature of 38° to 40° . At 41° , an abrupt irreversible drop of the frequency takes place. If the animals are cooled down, starting from 38° , then the frequency changes are occurring in the reverse order, the last inert waves, however, disappearing only at 18° . Between 18° and 38° , the Q_{10} -values are lying between 3.3 and 1.5 and the μ -values between 15,000 and 7,000 calories.

Résumé

Lors d'un échauffement du cerveau à une température de 18° centigrades et plus, les premières ondes inertes de 2—3 hertz ne peuvent être constatées qu'à 23° centigrades. La fréquence des ondes augmente alors avec la température jusqu'à un maximum de 9 hertz pour 38° — 40° centigrades (température du cerveau). Lorsque la température a atteint 41° centigrades, la fréquence d'ondes décroît brusquement et irréversiblement. Si l'on refroidit les animaux en par-

tant d'une température de 38 ° centigrades, les changements de fréquence d'ondes se produisent en sens inverse, toutefois, les dernières ondes inertes ne disparaissant qu'à une température de 18 ° centigrades. Entre 18 ° et 38 °, il résulte des valeurs Q_{10} de 3,3 à 1,5 et des valeurs μ de 15.000 à 7.000 calories.

Schrifttum

- 1 Bovet, D. u. V. G. Longo, EEG Clin. Neurophysiol. **5** (1953): 225 — 2 Chatfield, P. O., Ch. P. Lyman u. D. P. Purpura, EEG Clin. Neurophysiol. **3** (1951): 225 — 3 Huguenard, P., Anaesthesist, **2** (1953): 33 — 4 Netter, H., Biologische Physikochemie, Potsdam, 1950 — 5 Lemaitre, M., Z. Biol. **106** (1954): 415 — 6 Teschan, P. u. E. Gellhorn: Amer. J. Physiol. **159** (1949): 1

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Biologische Auswertungen unter Verwendung von Sequentialtestverfahren

Von Elisabeth Bukovics und F. X. Wohlzogen

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 26. November 1953

Sequentialteste sind ein statistisches Verfahren, die Richtigkeit einer Hypothese bei beliebig festgelegten Genauigkeits- und Fehlergrenzen zu testen, wobei eine Entscheidung, d. h. Annahme oder Ablehnung der in Frage stehenden Hypothese, mit einem Minimum an Versuchen erreicht wird. Zuzufolge dieser Eigenschaft gewinnen Sequentialtestmethoden eine immer steigende Bedeutung in der Industrie; demgegenüber haben sie in der biologischen Forschung bisher kaum Beachtung gefunden. In der vorliegenden Arbeit soll über eine spezielle Anwendungsmöglichkeit des Sequentialtests, und zwar für biologische Auswertungen, berichtet werden.

Problemstellung

Das zu lösende Problem, allgemein definiert, lautet:

Eine Substanz ist auf einen *M i n d e s t* gehalt an einem biologisch wirksamen Stoff zu untersuchen, wobei für das aktive Prinzip nur biologische Auswertungsmethoden zur Verfügung stehen; bei definierten Genauigkeitserfordernissen und festgelegtem, eben noch zulässigem, Prozentsatz von Fehlbestimmungen, ist der Test mit einem Minimum an Untersuchungsmaterial durchzuführen.

Wenn die zur Anwendung gelangende biologische Auswertungsmethode Alles-oder-Nichts Charakter besitzt, so führen folgende Überlegungen zu einer Lösung des oben definierten Problems mittels eines Sequentialtestes.

Wird eine gleichbleibende Dosis der Untersuchungssubstanz einer großen Tierzahl verabfolgt, so wird, gemäß dem Wesen einer Alles-oder-Nichts-Reaktion, ein gewisser Anteil der Versuchstiere reagieren. Die Höhe des Prozentsatzes der reagierenden Tiere im Versuchstierkollektiv ist bestimmt durch dessen charakteristische Dosis-Wirkungskurve gegenüber der Testsubstanz und die Höhe der verabfolgten Dosis derselben.

Daraus ergibt sich, daß ein Versuchstierkollektiv zur Verfügung stehen muß, dessen Dosis-Wirkungskurve für den zu bestimmenden biologischen Wirkstoff in vorherigen Untersuchungen festgelegt wurde. Ist diese Voraussetzung gegeben, so ist damit aber auch der Prozentsatz der zu erwartenden reagierenden (+), bzw. nicht reagierenden (—) Tiere in Abhängigkeit von jeder beliebigen Dosis dieses Wirkstoffes bestimmt.

In der zu untersuchenden Substanz wird ein Mindestgehalt an aktivem Prinzip gefordert. Es ist nun die Hypothese H_0 , daß gerade diese Wirkstoffkonzentration oder eine beliebig höhere vorliegt, zu testen gegen die alternative Hypothese H_1 , daß die Konzentration geringer ist. Wird demnach gemäß der Annahme, daß die Prüfsubstanz die mit H_0 eben noch vereinbare minimale Konzentration des biologischen Wirkstoffes aufweist, dessen ED 50 den Versuchstieren verabfolgt, so wird dadurch, entsprechend der Definition der ED 50 und falls H_0 richtig ist, ein Versuchstierkollektiv geschaffen, das aus $+ \text{Tiere} \geq - \text{Tiere}$ besteht. Die Hypothese H_0 ist somit anzunehmen, wenn 50 % oder beliebig mehr der Tiere $+$ reagieren; H_0 ist zugunsten H_1 zu verwerfen, wenn $< 50 \%$ der Versuchstiere reagieren. So formuliert, ist das Problem ohne weiteres durch einen Sequentialtest zu lösen.

Im Folgenden wird diese Problemstellung an Hand eines konkreten Beispiels behandelt, über das sowohl ausgedehnte theoretische Untersuchungen als auch praktisch-experimentelle Ergebnisse vorliegen.

Dieses spezielle Problem ergab sich bei der chemischen Aufarbeitung von Schwangerenharn zwecks Isolierung von Choriongonadotropin (CG). Dabei waren die Zwischenfraktionen auf einen bestimmten Mindestgehalt an CG zu prüfen, um zu entscheiden, ob sich im jeweiligen Falle eine weitere Verarbeitung lohnte.

Aus für die gegenwärtige Problemstellung nebensächlichen Gründen wurde von den verschiedenen CG-Bestimmungsmethoden der Spermiationstest mit männlichen Wechselkröten als Versuchstieren (Wohlzogen, 1953) gewählt. Wesentlich ist, daß es sich dabei um eine Auswertungsmethode handelt, die auf einer Alles-oder-Nichts Reaktion basiert.

Über die Anwendung einer Sequentialtestmethode für diesen Fall wurde bereits kurz berichtet (Bukovics u. Wohlzogen, 1952, 1953 a). Seither sind theoretische Untersuchungen, deren Ergebnisse allgemeine Anwendbarkeit besitzen, abgeschlossen worden; sie hatten zum Ziele, aus einer Vielzahl geeigneter Sequentialteste den optimalen Plan auszuwählen. Ein weiterer Problemkomplex, der theoretische Prüfung erfuhr, umfaßt die maximale Verkürzung der Versuchsdauer bei minimalen Einbußen an Genauigkeit bzw. Stärke des Testes. Schließlich wurden die Ergebnisse sämtlicher theoretischen Untersuchungen durch geeignete Modellversuche auf ihre praktische Bewährung geprüft.

Methodik

Im Vorhergehenden wurde gezeigt, wie eine Untersuchungssubstanz mit unbekannter CG-Konzentration (K) auf eine beliebig anzunehmende Mindestkonzentration an CG (K') getestet werden kann, indem unter der

Annahme $K = K'$, die ED 50 Versuchstieren (männlichen Wechselkröten) gegeben wird, die einem Kollektiv entstammen, dessen Dosis-Wirkungskurve für CG bekannt ist. Der Anteil der nicht reagierenden Kröten (p), wenn $K \geq K'$ ist dann $p \leq p'$, wobei $p' = 0.5$.

Es soll nun die Methodik beschrieben werden, wie die Hypothese H_0 , d. i. $K \geq K' \therefore p \leq p'$, gegen die alternative Hypothese H_1 , d. i. $K < K' \therefore p > p'$, getestet wird.

Bevor aber auf die verwendete statistische und experimentelle Methodik näher eingegangen wird, sind noch grundlegende Überlegungen hinsichtlich Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Testmethode zu erörtern.

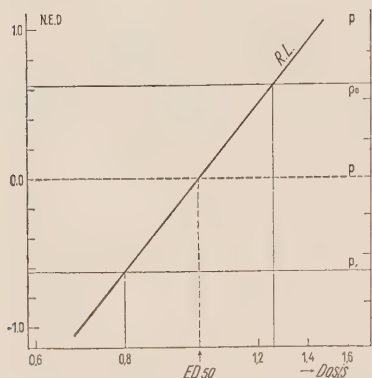


Abb. 1. Bestimmung der Werte p_0 und p_1 . Abszisse: Dosis, bezogen auf ED 50 = 1 (log Maßstab). Ordinate: Wirkungsprozentsatz in N.E.D. (linke Skala); Anteil der nicht reagierenden Tiere (rechte Skala). R.L.: Regressionslinie mit der Neigung $b = 6.45$. Entsprechend den Abszissenwerten von 0.8 und 1.25 ergeben sich auf den Ordinaten: N.E.D. = ± 0.625 bzw. $p_0 = 0.266$, $p_1 = 0.734$.

Die Entscheidung über Annahme oder Verwerfung von H_0 soll nach einer endlichen, und zwar möglichst kleinen, Anzahl von Versuchen, d. h. Injektion und Befundung einer beschränkten Zahl von Kröten, getroffen werden. Jedes solche Verfahren schließt die Möglichkeit von Fehlentscheidungen in sich: Es wird vorkommen, daß H_0 verworfen wird, obwohl tatsächlich $p \leq p'$ und ebenso, daß H_0 angenommen wird, wenn $p > p'$. Ein allfälliger Fehler wird aber umso bedeutungsloser sein, je näher p zu p' ist. Es gilt demnach festzulegen, innerhalb welcher Grenzen $|p - p'|$ Fehlentscheidungen belanglos sind. Da dies im Wesen einer Bestimmung von Genauigkeitsgrenzen gleichkommt, wurden die in biologischen Auswertungen üblicherweise geforderten Werte von 80 % —

125 % gewählt. Es wurden demnach zwei Werte, p_0 und p_1 ($p_0 < p_1$), bestimmt, so zwar, daß p_0 dem zu erwartenden Anteil nicht reagierender Tiere in einem mit der 1.25fachen ED 50 behandelten Kollektiv entspricht, während p_1 für den zu erwartenden Anteil nicht reagierender Tiere eines Kollektivs steht, das die 0.8fache ED 50 erhielt. Diese beiden Werte, p_0 und p_1 , lassen sich ohne weiteres von der Dosis-Wirkungskurve ablesen (s. Abb. 1). Sie sind im Falle einer linearen Beziehung zwischen log Dosis und Reaktion (= Wirkungsprozentsatz in N.E.D.*) bestimmt durch b (= Neigung der Regressionslinie) und äquidistant von $p' = 0.5$. Im vorliegenden Falle ($b = 6.45$) ist $p_0 = 0.266$ und $p_1 = 0.734$.

Nach Festlegung dieser Genauigkeitsgrenzen ist es als ein ernster Fehler zu betrachten, wenn H_0 abgelehnt wird, obwohl $p \leq p_0$ („Fehler erster Art“). Ebenso stellt es einen bedeutenden Fehler dar, H_0 anzunehmen, wenn $p \geq p_1$ („Fehler zweiter Art“). Die Wahrscheinlichkeit, derartige

* normal equivalent deviation (Gaddum, 1933).

Fehler zu begehen, darf daher einen bestimmten (möglichst kleinen) Wert nicht übersteigen. Wiederum in Anlehnung an die für biologische Auswertungen üblicherweise geforderte Wahrscheinlichkeit von 95 %, wurde die eben noch zulässige Wahrscheinlichkeit einer Fehlentscheidung mit 5 % festgelegt. Wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art mit α , und die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler zweiter Art zu begehen, mit β bezeichnet sei, so wurde, da beide Arten von Fehler als gleich schwer zu betrachten sind, festgesetzt, daß $\alpha = \beta = 0.025$.

Mit Bestimmung dieser Größen — p_0 , p_1 , α , β — ist die Testmethode wie folgt definiert: Die Genauigkeit des Tests beträgt 80 %—125 %, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %.

Statistische Methodik

Das verwendete Testverfahren ist der Sequential Probability Ratio Test (S.P.R.-Test, sequentialem Wahrscheinlichkeitsverhältnis-Test; Wald, 1947). Auf die Theorie dieses Testes kann hier nicht näher eingegangen werden; es sei diesbezüglich auf die ausführliche Darstellung Walds (l. c.) verwiesen¹.

Das Prinzip des S.P.R.-Tests ist kurz folgendes:

Aus dem Kollektiv werden hintereinander Stichproben (x_1, x_2, \dots , usw.) entnommen, wobei x eine random variable (wahllos Veränderliche) ist, die nur zwei Werte, 0 und 1, annehmen kann. Auf unseren speziellen Fall übertragen: Kröten werden mit einer bestimmten Menge der Prüfsubstanz injiziert und nach ihrer Reaktion klassifiziert in 0 (+) und 1 (—). p sei der (unbekannte) Anteil $x = 1$ (d. i. nicht reagierende Kröten) im gesamten Kollektiv. Es werden nun zwei Werte, p_0 und p_1 ($p_0 < p_1$), gewählt (vgl. Abb. 1) und die Hypothese H_0 , daß $p = p_0$, getestet gegen die einzige Alternative H_1 , daß $p = p_1$. Nach Injektion und Inspektion jeder einzelnen Kröte, am Ende jeder Stichprobe ($m = 1, 2, \dots$, usw.), wird die probability ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis) p_{1m}/p_{0m} berechnet.

Die Wahrscheinlichkeiten für p_{1m} ($p = p_1$) und p_{0m} ($p = p_0$) in einer Stichprobe der Größe m ergeben sich aus der Binomialverteilung: $p_{1m} = p_1^{m*} (1 - p_1)^{m-m*}$ und analog $p_{0m} = p_0^{m*} (1 - p_0)^{m-m*}$, wobei m^* für die Anzahl der 1 (d. i. nicht reagierenden) in der Stichprobe der Größe m steht.

Nach Festlegung zweier Konstanten, A und B ($A > B$, und zwar für einen Test der Stärke (α , β) $A = \frac{1 - \beta}{\alpha}$, $B = \frac{\beta}{1 - \alpha}$), wird der Test solange fortgesetzt (eine weitere Kröte injiziert und befundet) als

$$B < \frac{p_{1m}}{p_{0m}} < A$$

¹ Die erste deutschsprachige Arbeit über den S.P.R.-Test stammt von Schmetterer (1949); es wurde daher die darin verwendete Nomenklatur übernommen, soweit nicht die englischen Fachausdrücke aus Walds Buch unverändert, mit der deutschen Übersetzung in (), beibehalten wurden. Ebenso lehnt sich die Symbolik weitestgehend an die von Wald gebrauchte an.

In dem Augenblick, wenn $\frac{p_{1m}}{p_{0m}} \leq B$ wird der Test abgebrochen und H_0 angenommen. Ebenso wird der Test mit dem Versuch beendet, da $\frac{p_{1m}}{p_{0m}} \geq A$ und H_0 abgelehnt (H_1 angenommen).

Es wäre nun äußerst umständlich, auf jeder Stufe des Testes, d. h. nach jeder injizierten und befundeten Kröte, das Verhältnis p_{1m}/p_{0m} zu berechnen. Dies ist auch nicht erforderlich. Es kann gezeigt werden, daß die Ungleichung

$$\frac{\beta}{1-\alpha} < \frac{p_{1m}}{p_{0m}} < \frac{1-\beta}{\alpha}$$

gleichwertig ist der Ungleichung

$$\frac{\log \frac{\beta}{1-\alpha} + m \log \frac{1-p_0}{1-p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0} - \log \frac{1-p_1}{1-p_0}} < m^* < \frac{\log \frac{1-\beta}{\alpha} + m \log \frac{1-p_0}{1-p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0} - \log \frac{1-p_1}{1-p_0}}$$

wobei m^* die Anzahl der nicht reagierenden Kröten in einer Stichprobe der Größe m bedeutet. Der links von m^* stehende Teil der Ungleichung wird als *acceptance number* (Annahmezahl) a_m bezeichnet, da H_0 angenommen wird, sobald die linke Hälfte der Ungleichung nicht mehr gilt und $m^* \leq a_m$. Der rechts von m^* stehende Teil der Ungleichung wird als *rejection number* (Ablehnungszahl) r_m bezeichnet, da H_0 abgelehnt wird, sobald die rechte Hälfte der Ungleichung nicht mehr gilt und $m^* \geq r_m$. Es ist ersichtlich, daß a_m und r_m für jeden Wert m nur abhängig sind von p_0 , p_1 , α und β ; sie können daher vor Beginn des eigentlichen Testes berechnet und tabellenmäßig gegen den entsprechenden Wert m eingetragen werden. Ist a_m keine ganze Zahl, so wird sie durch die größte ganze Zahl $< a_m$ ersetzt; ist r_m keine ganze Zahl, so wird sie durch die kleinste ganze Zahl $> r_m$ ersetzt. In Tab. 1 sind die a_m und r_m für einen S.P.R.-Test der Stärke (α, β) ($\alpha = \beta = 0.025$) und $p_0 = 0.266$ und $p_1 = 0.734$ berechnet. In der Kolonne m werden die einzelnen Beobachtungen x_m ($m = 1, 2, \dots$ usw.) eingetragen und summiert, $x = 0$ für jedes +, $x = 1$ für jedes - Versuchstier. Sobald der kumulierte Wert der Spalte m^* entweder mit a_m oder r_m übereinstimmt, wird der Test abgebrochen und H_0 angenommen (wenn $m^* = a_m$) oder H_0 zugunsten H_1 verworfen (wenn $m^* = r_m$).

Zu demselben Ergebnis kann man auch mittels einer graphischen Lösung kommen. Tragen wir als Ordinate die Werte m^* , d. i. die Summe der $x = 1$ (-Kröten) in einer Stichprobe der Größe m , gegen m ($= 1, 2, \dots$ usw.) auf, so begrenzen zwei parallele Gerade, L_0 und L_1 , den (zweidimensionalen) Raum für

$\frac{\beta}{1-\alpha} < \frac{p_{1m}}{p_{0m}} < \frac{1-\beta}{\alpha}$. Die Neigung s dieser Geraden ist gegeben durch

$$s = \frac{\log \frac{1-p_0}{1-p_1}}{\log \frac{p_1}{p_0} - \log \frac{1-p_1}{1-p_0}} \text{ und ihre Schnittpunkte mit der Ordinate in } m = 0, h_0$$

$$\text{und } h_1, \text{ ergeben sich aus } h_0 = \frac{\log \frac{\beta}{1-\alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0} - \log \frac{1-p_1}{1-p_0}} \text{ und } h_1 = \frac{\log \frac{1-\beta}{\alpha}}{\log \frac{p_1}{p_0} - \log \frac{1-p_1}{1-p_0}}.$$

Tabelle 1

S.P.R.-Test (numerische Methode)

m	a_m	m^*	r_m
1	—	0	—
2	—	0	—
3	—	1	—
4	0	1	4
5	0	1	5
6	1	2	5
7	1	3	6
8	2	3	6
9	2	4	7
10	3	4	7
11	3	4	8
12	4	4	8
13	4	—	9
14	5	—	9
15	5	—	10
16	6	—	10
..	.		..

Für jede Stichprobe der Größe m wurde a_m und r_m berechnet und in der gleichen Zeile eingetragen. In der Spalte m^* werden die negativen Beobachtungen summiert. Als Beispiel wurde der Verlauf eines Testes eingetragen, der nach der 12. Stichprobe zur Annahme von H_0 ($m^* = a_m$) führte (Bukovics und Wohlzogen, 1952).

Die Gerade L_0 wird als *acceptance line* (Annahmelinie) bezeichnet; auf ihr liegen die Punkte (m, a_m) . Die Gerade L_1 wird als *rejection line* (Ablehnungslinie) bezeichnet; auf ihr liegen die Punkte (m, r_m) . Diese Linien können, da sie durch die Größen α, β, p_0, p_1 bestimmt sind, vor Beginn des eigentlichen Versuches gezeichnet werden. Während des Testes werden dann für jede injizierte und befundete Kröte die Punkte (m, m^*) eingetragen. Solange diese zwischen den Linien L_0 und L_1 liegen wird der Test fortgesetzt. Sobald ein Punkt (m, m^*) auf oder unterhalb L_0 liegt wird der Test beendet und H_0 angenommen; sobald ein Punkt auf oder oberhalb L_1 liegt wird der Test unter Ablehnung von H_0 abgebrochen. Abb. 2 zeigt den Verlauf der *acceptance* und *rejection line* für einen S.P.R.-Test der Stärke (α, β) ($\alpha = \beta = 0.025$) und $p_0 = 0.266$ und $p_1 = 0.734$.

Experimentelle Methodik

Als Versuchstiere wurden geschlechtsreife männliche Wechselkröten (*Bufo viridis*) verwendet, die unter gleichbleibenden Bedingungen gehalten wurden. Die Dosis-Wirkungskurve des Tierkollektivs wurde vor Versuchsbeginn als Regressionsgerade (Wirkungsprozentsatz in Probits gegen \log Dosis) bestimmt. In Abständen von 2–4 Wochen wurde die Gültigkeit der Regressionslinie hinsichtlich Neigung und Position an Stichproben aus dem Kollektiv überprüft. Der Stichprobenumfang (= Tierzahl) wurde dabei so gewählt, daß eine Genauigkeit von 87 %–115 % in Bezug auf Lage der Regressionslinie zu erwarten war (Bukovics u. Wohlzogen, 1953 b). Wenn nötig erfolgten Positionskorrekturen, und zwar durch Parallelverschiebung der Regressionsgeraden, da sich deren Neigung während der ganzen Versuchsperiode als innerhalb der Fehlergrenze konstant erwies.

Für die Sequentialteste wurde das Untersuchungsmaterial, falls es in Lösung vorlag, mit destilliertem Wasser verdünnt, falls es sich um eine Substanz handelte, in destilliertem Wasser gelöst, so zwar, daß die gewünschte Einzeldosis in 1 ml der verdünnten Lösung enthalten war. Jedem Versuchstier wurde

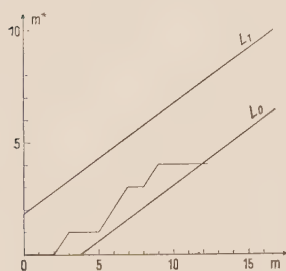


Abb. 2. S.P.R.-Test (graphische Methode). Abszisse: Zahl der Stichproben (= Versuchstiere). Ordinate: Zahl der nicht reagierenden Tiere. L_0 : Annahmelinie. L_1 : Ablehnungslinie. Eingezeichnet: Graphische Darstellung des in Tab. 1 wiedergegebenen Versuches.

1 ml s. c. in den dorsalen Lymphsack injiziert, 3 Stunden nach der Injektion eine Kloakenharnprobe entnommen und mikroskopisch auf Spermatozoen untersucht (Wohlzogen, 1953).

Eine wesentliche Eigenschaft sequentieller Testmethoden ist es, daß eine zusätzliche Stichprobe erst entnommen wird, wenn auf Grund der vorangegangenen Stichproben noch keine Entscheidung hinsichtlich Annahme oder Ablehnung der in Frage stehenden Hypothese erreicht werden konnte. Für den vorliegenden Fall bedeutet dies, daß eine zusätzliche Kröte erst dann injiziert (und 3 Stunden später befundet) wird, wenn das Untersuchungsergebnis an der vorangegangenen Kröte noch zu keiner Entscheidung und damit zum Abbrechen des Testes geführt hat. Im Interesse einer möglichst raschen Durchführung des Testes liegt es daher, soviel Kröten auf einmal zu injizieren, als gerade nötig sind, um eine eventuelle Entscheidung zu erreichen, d. h. eine Erfüllung der Bedingung $m^* =$

a_m oder $m^* = r_m$ zu ermöglichen. Aus Tab. 1 geht hervor, daß eine initiale Stichprobe von mindestens vier Tieren erforderlich ist. Des weiteren ist leicht ersichtlich, daß keine Stichprobe durch die m eine ungerade Zahl wird, zu einer Entscheidung führen kann, wenn die unmittelbar vorhergehende Stichprobe eine solche nicht zuließ. Daraus ergibt sich, daß stets zwei Kröten zur gleichen Zeit injiziert werden können, ohne Gefahr zu laufen, dadurch eine überflüssig verwendet zu haben. Schließlich sind für den Fall $m^* = \frac{m}{2}$ mindestens vier weitere Versuchstiere erforderlich, damit m^* entweder den Wert a_m oder r_m erreichen kann (vgl. Tab. 1).

Zusammenfassend ergibt sich demnach folgendes Injektionsschema, um größtmögliche Ökonomie hinsichtlich Versuchsdauer zu gewährleisten: Injektion einer initialen Stichprobe von vier Kröten. Ist $m^* = 1,3$, Injektion von zwei weiteren Kröten für die nächste Stichprobe; ist $m^* = 2$ ($= \frac{m}{2}$) werden sofort vier Kröten als zweite Stichprobe injiziert usw.; bis $m^* = a_m$, r_m und damit der Test beendet ist.

Theoretische Untersuchungen

Eine Besonderheit der hier beschriebenen Testmethoden besteht darin, daß zuerst auf Grund einer bestimmten Hypothese willkürlich ein Kollektiv geschaffen wird und die Richtigkeit der Hypothese nachher, durch Untersuchung des Kollektivs, entweder bestätigt oder widerlegt wird.

A d e x p l a n a t i o n e m: Das unbehandelte Versuchstierkollektiv besteht aus 100 % Negativen, d. h. der Anteil Nichtreagenten $p = 1$. Injektion von CG löst bei einem gewissen Anteil $(1 - p)$ Reaktion aus; mit steigenden Dosen CG verschiebt sich p gegen 0. Es wird also das Kollektiv mit $p = 1$ künstlich durch Gabe einer CG-Dosis $> ED\ 0$ so verändert, daß $p < 1$.

Daß diese Veränderung schrittweise, mit nur wenigen Tieren zur gleichen Zeit erfolgt (s. S. 442), ist belanglos, da jede der Kröten die genaue gleiche Dosis unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen erhält und somit als Stichprobe eines theoretisch unbegrenzten, mit dieser Dosis behandelten Versuchstierkollektivs anzusehen ist.

Über den tatsächlichen Anteil nicht-reagierender Kröten in diesem künstlich geschaffenen Kollektiv besteht die Hypothese $p \leq p'$, wobei p' bestimmt ist durch die hypothetische Mindestkonzentration von CG in der Untersuchungssubstanz und durch die Höhe der Dosis derselben, die im Versuch jedem Tier verabfolgt wurde. Nach Aufstellung einer Hypothese über den minimalen CG-Gehalt der Testsubstanz, die kein statistisches Problem ist und hier nicht zur Diskussion steht, kann p' willkürlich zwischen 1 bis 0 verändert werden, indem Dosen zwischen ED 0 bis ED 100 gewählt werden.

Der bisher einzig in Erwägung gezogene Fall war die Schaffung eines Versuchstierkollektivs mit 50 % oder beliebig mehr reagierenden Tieren ($p \leq p' = 0.5$) dadurch, daß die ED 50 gemäß einem hypothetischen CG-Mindestgehalt in der Testsubstanz verabfolgt wurde. Ebenso könnte aber auch, bei gleicher Hypothese über die minimale CG-Konzentration, die ED 20 oder ED 90 oder jede beliebige andere Dosis gegeben werden; das dermaßen behandelte Krötenkollektiv wäre dann entsprechend auf $p \leq p' = 0.8$, bzw. $p \leq p' = 0.1$ etc. zu testen.

Wie früher ausgeführt, ist jeder Sequentialtest durch die Größen p_0 , p_1 , α , β bestimmt. Gefordert wurde eine Genauigkeit von 80—125 % mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.95. Die Stärke des Testes (α , β) war daher für jeden beliebigen in Erwägung gezogenen Testplan gleichzuhalten. Nicht so die Größen p_0 und p_1 . p_0 entspricht dem Anteil nicht-reagierender Tiere, wenn die 1.25fache hypothetische Dosis gegeben wurde, p_1 dem Anteil nicht-reagierender Tiere, wenn die 0.8fache hypothetische Dosis gegeben wurde (vergl. Abb. 1). Demgemäß ist jedem Testplan ein bestimmtes Wertepaar p_0 , p_1 zugeordnet. Die funktionelle Abhängigkeit der Werte p_0 , p_1 vom Testplan ist in Abb. 3 graphisch dargestellt.*

* Hier und im Folgenden werden die Testpläne nach der in ihnen gegebenen (hypothetischen) Dosis mit S_{ED} (ED 0 ... ED 100) bezeichnet.

Es galt nun zu untersuchen, welcher Testplan unter den oben definierten Voraussetzungen als optimal angesehen werden kann. Als Kriterium für die Güte eines Planes gegebener Stärke (α , β) ist der minimale Verbrauch

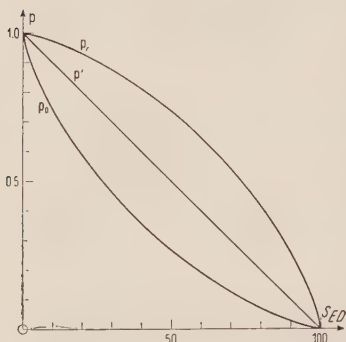


Abb. 3. Beziehungen zwischen p_0 , p_1 und Testplan S_{ED} . Abszisse: Testpläne $S_{ED0} \dots S_{ED100}$. Ordinate: Anteil nicht reagierender Tiere. In jedem Testplan S_{ED} ist p' der Anteil nicht reagierender Tiere unter der Hypothese $K = K'$; p' fällt daher linear mit steigenden Dosen, gemessen in ED. Jedem p' und damit jedem Testplan S_{ED} ist ein Wertepaar p_0, p_1 zugeordnet, wobei der Anteil nicht reagierender Tiere p_0 unter der Voraussetzung $K = 1.25 K'$ und p_1 unter der Voraussetzung $K = 0.8 K'$ ist (vgl. S. 438 und 447 ff.). Die Gleichungen der Kurven p_0 und p_1 ergeben sich aus Formel (5) und (6) im Anhang.

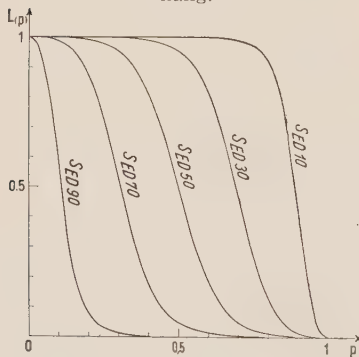


Abb. 4. OC-Funktionen der Testpläne $S_{ED 10'}$, $S_{ED 30'}$, $S_{ED 50'}$, $S_{ED 70'}$, $S_{ED 90'}$. Abszisse: Anteil der nicht reagierenden Tiere. Ordinate: Wahrscheinlichkeit für Annahme der Hypothese H_0 ($p \leq p'$).

an Untersuchungssubstanz zu wählen. Dieser kann in Annäherung gleichgesetzt werden der minimalen Stichprobenzahl.

Die durchschnittliche Stichprobenzahl ist nach Festlegung der Werte p_0, p_1, α, β nur abhängig von p , dem tatsächlichen Anteil nicht-reagierender Tiere im Kollektiv und ist gegeben durch die ASN-Funktion (average sample number function, durchschnittliche Stichprobenzahl-Funktion). Eine weitere Funktion, durch die jeder Test charakterisiert ist und die ebenfalls für jeden Wert $p = 0 \dots 1$ bestimmt ist durch p_0, p_1, α und β , ist die OC-Funktion (operating characteristic function, operationscharakteristische Funktion). Bevor das Problem des optimalen Testplanes gelöst werden kann, muß kurz auf die ASN- und OC-Funktion eingegangen werden.

OC- und ASN-Funktion

Die OC-Funktion definiert die Wahrscheinlichkeit für die Annahme der Hypothese H_0 , daß $p \leq p'$, in Abhängigkeit von p . Diese Wahrscheinlichkeit sei mit $L(p)$ bezeichnet. Es folgt, daß $L(p) = 1$ wenn $p = 0$ und $L(p) = 0$ wenn $p = 1$. Ferner soll für alle Werte $p \leq p_0$, $L(p)$ möglichst groß, für alle Werte $p \geq p_1$, $L(p)$ möglichst klein sein. Für $p_0 < p < p_1$ ist die Entscheidung hinsichtlich Annahme oder Verwerfen von H_0 und damit der Verlauf der OC-Funktion innerhalb der Grenzen p_0 bis p_1 belanglos. Definitionsgemäß ergibt sich für $p = p_0$, $L(p) = 1 - \alpha$ und für $p = p_1$, $L(p) = \beta$ (s. S. 439). Die OC-Funktion, d. h. alle Werte $L(p)$ über das gesamte Bereich $p = 0 \dots 1$, für die Testpläne $S_{ED 10'}$, $S_{ED 30'}$, $S_{ED 50'}$, $S_{ED 70'}$ und $S_{ED 90'}$ sind in Abb. 4 kurvenmäßig dargestellt.

Jeder Testplan ist somit durch die OC-Funktion charakterisiert in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit, zu einer richtigen Entscheidung hinsichtlich Annahme oder Verwerfen der Hypothese H_0 zu führen.

Ein weiteres Kriterium für die Güte eines Testplanes ist die ASN-Funktion. Durch sie wird die funktionelle Abhängigkeit des Stichprobenumfanges von p definiert. Jedem Wert p entspricht ein Erwartungswert für die Zahl der Stichproben, $E_p(n)$, die im Mittel erforderlich sind, um zu einer Entscheidung über Annahme oder Verwerfen der Hypothese H_0 zu gelangen. Wie die $L(p)$ -Werte der OC-Funktion sind auch die $E_p(n)$ -Werte in jedem Punkt p verschieden mit dem Testplan und somit der Kurvenverlauf der ASN-Funktion für jeden Plan $S_{ED0} \dots S_{ED100}$ ein anderer (s. Abb. 5).

Wahl des Testplanes

In einem S.P.R.-Test der Stärke (α, β) ist $L(p) \geq 1 - \alpha$ wenn $p \leq p_0$ und $L(p) \leq \beta$ wenn $p \geq p_1$; da ferner im vorliegenden Fall für jeden Testplan $S_{ED0} \dots S_{ED100}$ $\alpha = \beta = 0.025$ und die Werte p_0 und p_1 bestimmt sind durch die gleichbleibende Bedingung für Genauigkeitsgrenzen von 80—125 %, sind alle Testpläne hinsichtlich ihrer OC-Funktion gleichwertig und eine Entscheidung über ihre relative Güte ist daher auf Grund der ASN-Funktion zu treffen.

Bei oberflächlicher Betrachtung würde es scheinen, als ob derjenige Testplan der beste wäre, für den $\text{Min} \int_0^1 E_p(n) dp$ besteht, d. h. die ASN-Funktion zwischen den Werten $p = 0$ bis $p = 1$ die kleinste Fläche einschließt. Die Unrichtigkeit dieser Überlegung erhellt aus Folgendem.

Über die CG-Konzentration in der Testsubstanz besteht die Hypothese H_0 , daß $K \geq K'$. Unter der Annahme $K = K'$ wird in einem Testplan S_{ED} eine Dosis der Untersu-

chungssubstanz gegeben, die erwartungsgemäß in einem Anteil $1 - p'$ Reaktion im damit behandelten Krötenkollektiv auslöst, wobei p' durch die Beziehung gegeben ist $p' = \frac{100 - ED}{100}$.

Nun ist aber der tatsächliche CG-Gehalt (K) der Testsubstanz unbekannt und demnach die Wahrscheinlichkeit, daß $K \geq K'$ ($\therefore p \leq p'$), gleichzusetzen der Wahrscheinlichkeit, daß $K < K'$ ($\therefore p > p'$). Daraus folgt, daß die Wahrscheinlichkeit für Annahme von H_0 gleich ist der Wahrscheinlichkeit für Verwerfen von H_0 . Die Wahrscheinlichkeit der Annahme von H_0 ist für jeden Testplan durch die OC-Funktion in Be-

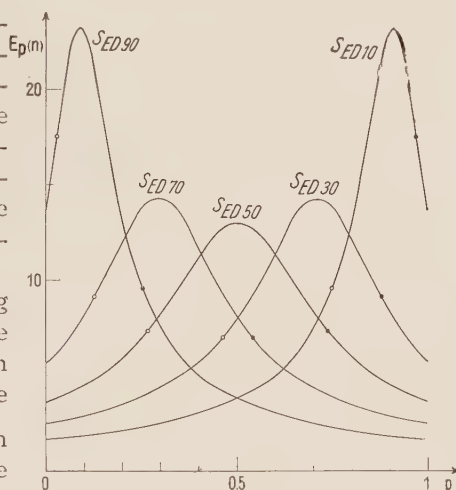


Abb. 5. ASN-Funktionen der Testpläne $S_{ED 10'}$ $S_{ED 30'}$ $S_{ED 50'}$ $S_{ED 70'}$ $S_{ED 90'}$. Abszisse: Anteil der nicht reagierenden Tiere. Ordinate: Erwartungswert der zur Beendigung des Testes erforderlichen Tierzahl. \circ $E_p(n)$ -Werte wenn $p = p_0$. \bullet $E_p(n)$ -Werte wenn $p = p_1$.

ziehung gesetzt zu p , dem tatsächlichen Anteil nicht reagierender Tiere im behandelten Kollektiv. Demnach sind in jedem Testplan p -Werte, deren zugehöriges $L(p) = 0 \dots 0.5$ mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu erwarten wie p -Werte, für die gemäß der OC-Funktion $L(p)$ zwischen 0.5 und 1 liegt. Andererseits entspricht jedem p in einem bestimmten Plan S_{ED} ein Erwartungswert für die durchschnittliche Stichprobenzahl, $E_p(n)$, der sich aus der ASN-Funktion ergibt. Diese Beziehungen sind für fünf Testpläne in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2

Mittlere Versuchstierzahlen in den Testplänen

$L(p)$	S_{ED}	10	30	50	70	90
0.5 — 1		2 — 23	3 — 14	4 — 13	6 — 14	14 — 23
0 — 0.5		14 — 23	6 — 14	4 — 13	3 — 14	2 — 23

Die Zahlen in den Feldern bedeuten die durchschnittlichen, zur Beendigung eines Testes erforderlichen Tierzahlen, und zwar die obere Zeile für erwartungsmäßige Annahme der Hypothese H_0 , die untere Zeile für erwartungsmäßige Ablehnung von H_0 .

Es zeigt sich, daß in Testplänen $S_{ED} < 50$ Annahme von H_0 (mit einer Wahrscheinlichkeit > 0.5) durch weniger Stichproben erreicht wird als erwartungsmäßiges Verwerfen von H_0 ($L(p) 0-0.5$), während umgekehrt in den Plänen $S_{ED} > 50$ Ablehnung von H_0 erleichtert ist gegenüber Annahme von H_0 . Im Testplan S_{DE50} sind im Mittel gleich viel Stichproben für Annahme oder Verwerfen von H_0 erforderlich. Weiters ergibt sich, daß im Mittel die $E_p(n)$ -Werte am günstigsten, d. h. am niedrigsten sind im Plan S_{ED50} .

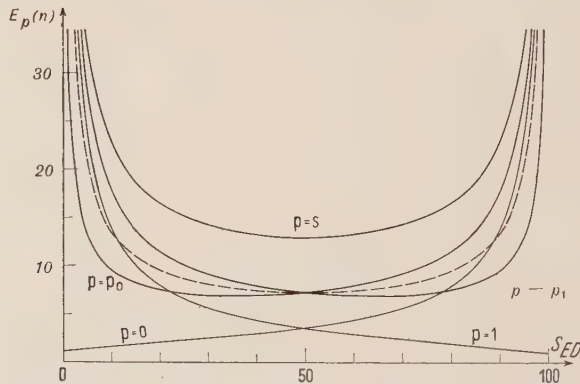


Abb. 6. $E_p(n)$ -Werte in Abhängigkeit vom Testplan. Abszisse: Testpläne $S_{ED0} \dots S_{ED100}$. Ordinate: $E_p(n)$ -Werte gemäß der ASN-Funktion. Ausgezogene Kurven: $E_p(n)$ als Funktion von S_{ED} , berechnet für $p = 0, p_0, s, p_1, 1$. Gestrichelte Kurve: Mittelungskurve der Funktionen für $p = p_0$ und $p = p_1$.

Zur genaueren Untersuchung wurden die $E_p(n)$ -Werte aller Pläne $S_{ED0} \dots S_{ED100}$ berechnet für die Fälle $p = 0, p_0, s, p_1, 1$. Das Ergebnis ist in Abb. 6 kurvenmäßig dargestellt.

Daraus ist ersichtlich, daß die Minima der $E_p(n)$ -Werte für jedes der untersuchten p bei einem anderen Testplan liegen. Dies würde besagen, daß es einen optimalen Testplan, hinsichtlich der Forderung $\text{Min } E_p(n)$ für alle Werte p , nicht gibt. Es ist aber, wie schon angedeutet, für den hier behandelten Fall eines künstlich geschaffenen Kollektivs nicht angängig, einen einzelnen Wert p herauszugreifen und dessen $E_p(n)$ -Werte, als Funktion des Testplanes S_{ED} , gesondert zu betrachten. Dies ergibt sich, in Weiterführung bereits Gesagtem, aus folgenden Überlegungen. Da die CG-Konzentration (K) der Untersuchungssubstanz unbekannt ist, aber für die Wahl der in einem bestimmten Testplan zu gebenden Dosis gleichgesetzt wird der hypothetischen Mindestkonzentration K' , sind die Wahrscheinlichkeiten, daß K um einen beliebigen Faktor (φ) kleiner oder größer als K' ist, gleichzusetzen, d. h. Wahrscheinlichkeit ($K = \varphi K'$) = Wahrscheinlichkeit ($K = \frac{K'}{\varphi}$). Im Falle $K = \varphi K'$ sei p des damit behandelten

Versuchstierkollektivs als $p\varphi$ und für den Fall $K = \frac{K'}{\varphi}$ mit $p_{\frac{1}{\varphi}}$ bezeichnet.

Es folgt, daß die Wahrscheinlichkeit für $p = p_{\varphi}$ gleich ist der Wahrscheinlichkeit für $p = p_{\frac{1}{\varphi}}$. Da φ jeden beliebigen positiven Wert annehmen kann, ergeben sich für jeden Testplan unendlich viele Wertepaare von p ($p_{\varphi}, p_{\frac{1}{\varphi}}$), in denen die Wahrscheinlichkeit gleich ist, daß p den einen oder den anderen Wert annimmt.

Die Abhängigkeit der Größen $p_{\varphi}, p_{\frac{1}{\varphi}}$ von φ und dem Testplan S_{ED} ist durch folgende Beziehungen gegeben.

In einem Testplan $S_{ED0} \dots S_{ED100}$ sei y die N.E.D. von ED ($0 \dots 100$), d. h. die N.E.D. von $1-p'$, des Anteiles erwartungsgemäß reagierender Tiere wenn $K = K'$

$$\therefore 1 - p' = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^y e^{-\frac{u^2}{2}} du.$$

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, folgt für den Fall $K = \varphi K'$

$$1 - p_{\varphi} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y + b \cdot \log \varphi} e^{-\frac{u^2}{2}} du$$

und für $K = \frac{K'}{\varphi}$

$$1 - p_{\frac{1}{\varphi}} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y - b \cdot \log \varphi} e^{-\frac{u^2}{2}} du$$

(vgl. (5) und (6) im Anhang.)

Da b , die Neigung der Regressionslinie, konstant ist (s. S. 442), läßt sich in jedem beliebigen Plan $S_{ED\ 0} \dots S_{ED\ 100}$ für jeden beliebigen Wert φ das entsprechende Wertepaar p_φ, p_1 berechnen. Ein solches Paar, einander

hinsichtlich gleicher Wahrscheinlichkeit zugeordneter p -Werte, ist p_0, p_1 u. zw. ist in diesem Falle definitiongemäß $\varphi = 1.25$ (s. S. 438).

Aus diesen Ausführungen ergibt sich: beim Vergleich der ASN-Funktionen verschiedener Testpläne, zwecks Beurteilung deren relativer Güte, sind immer die $E_p(n)$ -Werte eines Paares p_φ, p_1 zu berücksichtigen. Es

ist also so vorzugehen, daß für einen (beliebig gewählten) Wert φ die Wertpaare p_φ, p_1 für jeden, der miteinander zu vergleichenden Testpläne

S_{ED} berechnet und die zugehörigen $E_p(n)$ -Werte gemittelt werden. Dies wurde für das Paar p_0, p_1 ($\varphi = 1.25$) durchgeführt und die entsprechenden gemittelten $E_p(n)$ -Werte sind in Abb. 6 (gestrichelte Kurve) als Funktion von S_{ED} eingetragen. Wie aus dem Kurvenverlauf hervorgeht, liegt ihr Minimum bei $S_{ED\ 50}$. Wegen der entscheidenden Bedeutung dieses Befundes wurde auch der analytische Beweis erbracht; dieser ist im Anhang wiedergegeben.

Das Wertepaar p_0, p_1 ist eines aus einer unbegrenzten Zahl möglicher Paare p_φ, p_1 , die formal alle gleichartig sind. Schlüsse, die aus dem Ver-

halten eines Paares und den damit verbundenen Funktionen gezogen werden, haben daher allgemeine Gültigkeit für sämtliche möglichen Paare p_φ, p_1 .

Zusammenfassend ergibt sich demnach: Von allen Testplänen $S_{ED\ 0} \dots S_{ED\ 100}$ gleichbleibender Stärke (α, β) ist der Plan $S_{ED\ 50}$ der optimale, da er mit der durchschnittlich niedrigsten Zahl von Stichproben zu einer Entscheidung — Annahme oder Ablehnung der in Frage stehenden Hypothese — führt.

Abbrechen und Gruppieren

Nachdem der Beweis erbracht worden war, daß der Testplan $S_{ED\ 50}$ erwartungsgemäß mit dem geringsten Aufwand an Stichproben zu einer Entscheidung über Annahme oder Ablehnung der zu testenden Hypothese führt und damit das Problem der Wahl des optimalen Planes gelöst war, wurden die nun folgenden Untersuchungen, deren Ziel eine möglichste Verkürzung der Versuchsdauer ist, an Hand dieses Planes angestellt. Zunächst sei das Problem des Abbrechens eines S.P.R.-Testes behandelt.

Jeder S.P.R.-Test führt mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 nach einer endlichen Zahl von Stichproben zu einer Entscheidung (Wald, 1947). In manchen, wenn auch sehr seltenen Fällen wird es jedoch vorkommen, daß in einem Test nach einer verhältnismäßig großen Anzahl von Stichproben noch keine Entscheidung über Annahme oder Verwerfen der zu testenden Hypothese erzielt wurde. Da im vorliegenden Falle „Stichprobe“ Injektion einer Kröte mit der Testsubstanz und Befundung der Reaktion ca. 3 Stunden nachher bedeutet, ist es aus Gründen der Ersparnis an Zeit und Unter-

suchungssubstanz von Bedeutung, zu entscheiden, wann ein Test abgebrochen werden kann. Eine allgemeine Regel über den Zeitpunkt des Abbrechens existiert nicht. Nach Wald (l. c.) erscheint jedoch ein Abbrechen eines S.P.R.-Testes dann berechtigt, wenn die Stichprobenzahl den etwa dreifachen $E_p(n)$ -Wert erreicht hat; die OC-Funktion bleibt dann praktisch unverändert, d. h. die Wahrscheinlichkeit einer Fehlentscheidung in den Punkten $p = p_0, p_1$ übersteigt nicht oder nur ganz unwesentlich die Werte α, β . Wie aus Abb. 5 ersichtlich, liegen die $E_p(n)$ -Werte in diesen Punkten (p_0, p_1) zwischen 7 und 8. Es wurde daher für den vorliegenden Fall ein Abbrechen des Testes nach Befundung des 25. Versuchstieres beschlossen.

Beim Abbrechen wurde so vorgegangen: Wurde nach Befundung der 22. Kröte, d. h. nach maximal 10 Stichproben (s. S. 442), noch keine Entscheidung erzielt, so wurde eine terminale Stichprobe von 3 Tieren injiziert. Zeigten nach deren Befundung von den 25 insgesamt verwendeten Versuchstieren 13 oder mehr keine Reaktion, so wurde H_0 verworfen, anderenfalls (mit 12 oder weniger Negativen) H_0 angenommen. Daraus geht hervor, daß im ungünstigsten Falle die gesamte Testdauer maximal 33 Stunden betragen kann, im Mittel aber zwischen 24 und 27 Stunden liegen wird.

In manchen Fällen kann es von entscheidender Bedeutung sein, den Test mit Sicherheit innerhalb eines kürzeren Zeitabschnittes oder unter Verwendung einer kleineren Menge Untersuchungssubstanz zum Abschluß zu bringen. Diese Forderungen können durch „Gruppieren“ erfüllt werden. Man versteht darunter die gleichzeitige Befundung einer Gruppe von Versuchstieren. Eine Verkürzung der Testdauer durch Gruppierung geht entweder auf Kosten der Stärke des Testes oder hat eine Vergrößerung der erforderlichen Tierzahl zur Folge. Es wird also, je nach den gestellten Anforderungen, zu entscheiden sein, welcher von vielen möglichen Gruppierungsplänen (G.P.) der zweckmäßigste ist. Diese Verhältnisse und der Testverlauf unter Verwendung eines G.P. sollen im Folgenden an Hand von zwei Beispielen illustriert werden.

Es sei die Forderung gestellt, daß der Test nicht länger als 15 Stunden in Anspruch nimmt und nicht schwächer als $\alpha = \beta = 0.025$ ist. Zu diesem Zweck wurde folgender G.P. entworfen: Verwendung von insgesamt 25 Versuchstieren, von denen je 5 als eine Gruppe gleichzeitig befundet werden.

Als nächster Schritt sind die Annahme- und Ablehnungszahlen zu Ende jeder Stichprobe, d. h. nach 5, 10, ... 25 Versuchstieren aufzustellen.

Die Berechnung der a_m und r_m für den orthodoxen Stichprobenplan (O.S.P.) wurde bereits besprochen (s. S. 440). Unter O.S.P. sei der Testplan verstanden, wie er im Abschnitt „Experimentelle Methodik“ beschrieben wurde, mit der zusätzlichen Bestimmung über Abbrechen nach Befundung von 25 Versuchstieren (s. oben). Eine feste Regel für die Bestimmung der a_m und r_m in einem G.P. gibt es nicht. Im allgemeinen werden die a_m etwas höher und die r_m etwas niedriger zu wählen sein als im O.S.P. Die dadurch erzielte höhere Wahrscheinlichkeit für Annahme sowohl als für Verwerfen am Ende jeder Stichprobe ist ein Ausgleich dafür, daß in einem G.P. der Test nur nach Befundung einer Gruppe — und nicht eines einzelnen Versuchstieres — abgebrochen werden kann. Die Erfüllung der Forderungen hinsichtlich der eben noch zulässigen Wahrscheinlichkeit für Fehlentscheidungen — α und β in den Punkten p_0 und

p_1 — wird nach dem Vorschlag von *Freeman et al.* (1948) folgendermaßen kontrolliert. Es werden die Wahrscheinlichkeiten für Annahme (P_A) bzw. Ablehnung (P_R) der zu testenden Hypothese am Ende jeder Stichprobe berechnet und summiert, und zwar für die Fälle, daß der Anteil negativer Tiere im Kollektiv $p = p_0$ bzw. $p = p_1$ ist. Zu Ende der letzten Stichprobe ist dann, für $p = p_0$, $\Sigma P_A = 1 - \alpha$, und $\Sigma P_R = \alpha$, bzw. für $p = p_1$, $\Sigma P_A = \beta$ und $\Sigma P_R = 1 - \beta$.

Die Berechnung dieser Wahrscheinlichkeiten (P_A und P_R) am Ende jeder Stichprobe, kann ihrer Umständlichkeit wegen hier nicht wiedergegeben werden; es sei diesbezüglich auf die ausführliche Darstellung bei *Freeman et al.* (l. c.) verwiesen.

In Tab. 3 ist der oben beschriebene G.P. mit den Annahme- und Ablehnungszahlen sowie den Werten für P_A und P_R für den Fall $p = 0.266$ ($= p_0$) schematisch zusammengefaßt. Daraus ist ersichtlich, daß zu Ende des Testes $1 - \alpha = 0.986$, d. h. die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art 0.014 beträgt, womit die Forderung $\alpha \leq 0.025$ erfüllt ist. Entsprechende Werte ergeben sich für β durch Berechnung der P_A und P_R unter der Voraussetzung $p = p_1 = 0.734$.

Tabelle 3

Gruppierungsplan: 5 Stichproben zu je 5 Versuchstieren

Stich- probe	m	a_m	r_m	ΣP_A	ΣP_R
1.	5	0	5	0.21305	0.00133
2.	10	3	7	0.74157	0.00593
3.	15	6	9	0.92961	0.01010
4.	20	9	11	0.97811	0.01291
5.	25	12	13	0.98600	0.01400

In der Spalte m ist die Gesamtzahl der verwendeten Versuchstiere am Ende jeder Stichprobe angeführt. Ein Test wird beendet, sobald die Gesamtzahl der negativen Tiere zu Ende einer Stichprobe entweder $\leq a_m$ (Annahme von H_0) oder $\geq r_m$ (Ablehnung von H_0). Die Zahlen in den letzten zwei Kolonnen sind die summierten Wahrscheinlichkeiten für Annahme (ΣP_A) bzw. Ablehnung (ΣP_R) nach der jeweiligen Stichprobe, berechnet für $p = 0.266$.

Als zweites Beispiel für Gruppierung sei ein G.P. angeführt, durch den folgende Bedingungen erfüllt werden sollten: Die maximale Testdauer darf 12 Stunden, der maximale Verbrauch an Versuchstieren darf 15 nicht überschreiten. Gestattet war in diesem Falle ein Wert bis zu 0.05 für α und β . In Tab. 4 ist ein entsprechender G.P. wiedergegeben. Aus der Berechnung der P_A und P_R , unter den Voraussetzungen $p = p_0$ bzw. $p = p_1$, ergab sich für diesen Plan $\alpha = \beta = 0.034$.

Aus diesen beiden Beispielen, auf die bei der Besprechung der Modellversuche noch zurückgekommen wird, geht hervor, wie durch entsprechende Modifikation des O.S.P. Pläne entwickelt werden können, durch die besonderen Anforderungen hinsichtlich maximal zulässiger Versuchsdauer oder begrenztem Verbrauch an Untersuchungsmaterial Rechnung getragen wird.

Tabelle 4

Gruppierungsplan: Erste Stichprobe zu 6, die drei folgenden Stichproben zu je 3 Versuchstieren

Stichprobe	m	a_m	r_m
1.	6	1	5
2.	9	3	6
3.	12	5	7
4.	15	7	8

m , a_m und r_m haben die gleiche Bedeutung wie in Tab. 3 (v. *ibid.*).

Modellversuche

Die im vorhergehenden Abschnitt mitgeteilten Ergebnisse der theoretischen Untersuchungen waren nunmehr auf ihre praktische Bewährung zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurden Modellversuche so angelegt, daß folgende Punkte dem experimentellen Test unterworfen wurden:

1. Zuverlässigkeit des S.P.R.-Testes.
2. Zweckmäßigkeit des Testplanes $S_{ED\ 50}$.
3. Vergleich zwischen G.P. und O.S.P.

Für diese Modellversuche wurde das internationale Standardpräparat für CG verwendet. Je drei Gruppen zu je 25 Kröten erhielten die gleiche Dosis. Die einzelnen Dosen entsprachen der ED 5, 20, 26.6, 50, 73.4, und 80 des in seiner Dosis-Wirkungskurve für CG bekannten Versuchstierkollektivs. Die Ergebnisse dieser Versuche an insgesamt 450 Kröten sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Jeder einzelne der 18 Versuche (mit je 25 Tieren) wurde als ein S.P.R.-Test betrachtet, wobei eine Entscheidung über die Hypothese H_0 — die gegebene Dosis \geq ED 50 — auf ihre Richtigkeit zu testen war. Wie sich leicht durch Auswertung der aus Tab. 5 ersichtlichen Versuchsergebnisse nachprüfen läßt, führten alle Versuche, in denen Dosen $<$ ED 50 gegeben wurden, zur Ablehnung der Hypothese H_0 , während H_0 in allen Versuchen mit Dosen $>$ ED 50 angenommen wurde*. Da die CG-Dosis ED 26.6 das 0.8fache der CG-Dosis ED 50, die CG-Dosis ED 73.4 deren 1.25faches beträgt und im ersten Falle H_0 in allen drei Versuchen abgelehnt, im zweiten Falle H_0 immer angenommen wurde, hat sich der S.P.R.-Test in den Punkten der theoretisch geforderten Genauigkeitsgrenzen (80—125 %) in jedem Falle als zuverlässig erwiesen.

Die Zweckmäßigkeit des Testplanes $S_{ED\ 50}$ ging daraus hervor, daß Auswertungen vergleichbarer Versuche auf Basis der Testpläne $S_{ED\ 5}$, $S_{ED\ 20}$ und $S_{ED\ 80}$ ergaben, daß bei Verwendung dieser Testpläne im Mittel immer eine höhere Stichprobenanzahl erforderlich war, als unter Verwendung des ED 50 Planes.

Der letzte Punkt, über den die Modellversuche Aufschluß geben sollten, war die Zweckmäßigkeit und Zuverlässigkeit, hinsichtlich richtiger Entscheidungen, der Gruppierungsvorschläge, die im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurden. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse dieser Untersuchungen im Vergleich mit dem O.S.P. ist in Tab. 6 wiedergegeben.

* Bei den Versuchen, in denen die ED 50 gegeben wurde, ist die Entscheidung über Annahme oder Verwerfen von H_0 belanglos (s. S. 438).

Tabelle 5

Ergebnisse der Modellversuche

Dosis	ED 5			ED 20			ED 26.6			ED 50			ED. 73.4			ED 80		
Versuchs- gruppe	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—	+	+	—	+	+	+	
2	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	+
3	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+
4	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	+	+	+	—
6	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+	+
7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+
8	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
9	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	—	—	+	+	+
10	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+
11	—	—	—	—	+	—	+	—	+	—	+	+	—	+	+	+	—	—
12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	—	+
13	+	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+
14	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+
15	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+
16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+
17	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+
18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—	+	+	+
19	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	+	—	+	—	+	+	+	+
20	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	—	+	—	+	—	+	+
21	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—
22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	+	+	+
23	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	+	—
24	—	—	—	+	—	—	—	—	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+
25	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—	+	—	+

1 bis 25: Reihenfolge der Versuchstiere in jeder Gruppe.

+: reagierendes Versuchstier.

—: nicht reagierendes Tier.

Tabelle 6

Auswertung der Modellversuche

Dosis	ED 5			ED 20			ED 26.6			ED 50			ED 73.4			ED 80		
Versuchsgruppe	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3

O. S. P.

Ergebnis	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A
Stichproben	1	1	1	2	1	3	6	2	1	5	7	3	3	3	4	1	1	3
mittlere Versuchsdauer (Stunden)	3			6			9			15			10			5		
Tierzahl	4	4	4	6	4	10	16	8	4	14	25	8	8	8	12	4	4	8
mittlere Tierzahl	4			7			9			16			9			5		

G. P. I

Ergebnis	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A	A
Stichproben	1	1	1	2	1	2	3	2	1	3	4	2	2	2	3	1	1	2
mittlere Versuchsdauer (Stunden)	3			5			6			9			7			4		
Tierzahl	5	5	5	10	5	10	15	10	5	15	20	10	10	10	15	5	5	10
mittlere Tierzahl	5			8			10			15			12			7		

G. P. II

Ergebnis	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	A	A	A	A
Stichproben	1	1	1	1	1	2	2	2	1	3	4	2	2	2	3	1	1	2
mittlere Versuchsdauer (Stunden)	3			4			5			9			7			4		
Tierzahl	6	6	6	6	6	9	9	9	6	12	15	9	9	9	12	6	6	9
mittlere Tierzahl	6			7			8			12			10			7		

Jeder der 18 Modellversuche wurde auf drei verschiedene Arten ausgewertet: 1. Als orthodoxer S.P.R.-Test (O.S.P.); 2. als Gruppierungsplan gemäß Tab. 3 (G.P. I); 3. als Gruppierungsplan gemäß Tab. 4 (G.P. II). In jedem Falle wurde die tatsächlich beobachtete Reihenfolge der Reaktionen, wie sie in Tab. 5 wiedergegeben ist, benutzt, um m^* (= Summe der — Tiere) am Ende jeder Stichprobe zu erhalten. Aus den Bedingungen für die Beendigung eines Tests ($m^* \leq a_m$, bzw. $m^* \geq r_m$) ergibt sich für jeden einzelnen Fall die Zahl der benötigten Stichproben (und daraus die Versuchsdauer) und die Zahl der benötigten Versuchstiere. Das Ergebnis jedes Testes hinsichtlich Entscheidung über die Hypothese H_0 ist durch A (Annahme von H_0) bzw. R (Verwerfen von H_0) bezeichnet.

G.P. I ist jener, in dem Stichproben zu 5 Tieren zugleich untersucht werden bis zu einer maximalen Zahl von insgesamt 5 Stichproben, also 25 Tieren. G.P. II sieht 4 Stichproben vor, und zwar eine erste Stichprobe bestehend aus 6 Tieren und, falls erforderlich, eine zweite, dritte und vierte Stichprobe zu je 3 Tieren. Wie aus Tab. 6 ersichtlich, wurde mit diesen beiden G.P. ein richtiges Ergebnis, hinsichtlich Entscheidung über Annahme bzw. Ablehnung der Hypothese H_0 , in allen Fällen erzielt. Die mittlere Versuchsdauer (unter Berücksichtigung aller 18 Versuche) liegt in G.P. I und G.P. II zwischen 5 bis 6 Stunden, während sie unter Verwendung des O.S.P. etwa 8 Stunden beträgt. Die mittlere Versuchstierzahl — ebenfalls berechnet aus allen 18 Versuchen — ist annähernd gleich im O.S.P. und G.P. II (8 Tiere), während sie unter Verwendung des G.P. I zwischen 9 und 10 Tieren liegt.

Besondere Beachtung verdienen die Versuche mit der ED 26.6 und ED 73.4, da in ihnen Dosen, entsprechend den geforderten Genauigkeitsgrenzen von 80—125 %, gegeben wurden. Wie schon festgestellt, führten alle Tests in diesen sechs Versuchen zu einer richtigen Entscheidung, d. h. Verwerfen der Hypothese H_0 , wenn die 0.8fache ED 50 und Annahme von H_0 , wenn die 1.25fache ED 50 verabfolgt wurde. Unter Verwendung des O.S.P. wurden diese Entscheidungen nach einer mittleren Testdauer von 10 Stunden und unter Verwendung von 9 Tieren im Mittel erreicht. Im G.P. I betrug die mittlere Versuchsdauer $6\frac{1}{2}$ Stunden, im G.P. II 6 Stunden. Die im Mittel erforderlichen Tierzahlen waren 11 im G.P. I und 9 im G.P. II.

Es zeigt sich demnach bei Vergleich der beiden G.P. mit dem O.S.P.: G.P. I führte zu einer Ersparnis hinsichtlich Versuchsdauer, die aber auf Kosten einer größeren Anzahl von im Test verwendeten Versuchstieren ging. G.P. II führte etwa zu derselben Zeitersparnis wie G.P. I und erforderte dennoch im Mittel nicht mehr Versuchstiere als der O.S.P. Es wurde schon früher, bei der Besprechung der G.P., darauf hingewiesen, daß in diesem Plan Einsparungen hinsichtlich Versuchszeit und Tierzahl auf Kosten der Stärke des Testes gehen, da $\alpha = \beta = 0.034$ und somit die Gesamtwahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. oder 2. Art zu begehen, um 2 % höher liegt als im O.S.P.

Zusammenfassend kann auf Grund der hier mitgeteilten Untersuchungsergebnisse gesagt werden, daß die beiden in Erwägung gezogenen G.P. den an sie gestellten Anforderungen (s. S. 449 und 450) gerecht wurden.

Diskussion

Bei biologischen Auswertungen können im Wesentlichen zwei Arten von Problemen auftreten.

1. Es ist die Konzentration eines biologischen Wirkstoffes in einer Untersuchungssubstanz zu bestimmen.

Die Methode der Wahl ist in diesem Falle der klassische *parallel line assay*, d. h. der Wirkstoffgehalt der Untersuchungssubstanz wird gegen ein entsprechendes Standardpräparat getestet; durch statistische Analyse der Versuchsergebnisse gelingt es, genaue obere und untere Grenzen — für jede beliebige Wahrscheinlichkeit — zu berechnen.

2. Es ist eine Untersuchungssubstanz auf eine bestimmte Wirkstoff-mindestkonzentration zu testen, d. h. es interessiert in diesem Falle nur die Feststellung, ob der Wirkstoffgehalt der Testsubstanz über einer bestimmten unteren Grenze liegt oder nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Vorschlag gemacht, dieses Problem mittels eines Sequentialtestes zu lösen. Ein parallel line assay würde mehr leisten, als in diesem Falle gefordert ist (Bestimmung einer unteren und oberen Grenze der Wirkstoffkonzentration), was auf Kosten eines größeren Verbrauches an Versuchstieren und damit auch Testsubstanz ginge. Durch einen Sequentialtest hingegen wird nur die gestellte Frage beantwortet und dies unter größtmöglicher Ökonomie hinsichtlich Aufwand an Tieren und Untersuchungssubstanz; dieser Punkt gewinnt besondere Bedeutung, wenn die Testsubstanz nur in geringer Menge zur Verfügung steht. Dabei ist zu bemerken, daß die Sicherheit und Genauigkeit einer Bestimmung beliebig gewählt und vor Beginn des Testes festgelegt werden können; dies ist im parallel line assay nur bedingt möglich (Bukovics und Wohlzogen, 1953 b).

Ein Einwand gegen den S.P.R.-Test läge darin, daß dieser ein Versuchstierkollektiv mit bekannter Dosis-Wirkungskurve (für den zu testenden Wirkstoff) voraussetzt. Diese kann aber in jedem Falle unter ausschließlicher Verwendung des entsprechenden Standardpräparates bestimmt werden und im nachfolgenden S.P.R.-Test bleibt die Forderung nach minimalen Verbrauch an Untersuchungssubstanz erfüllt, während im parallel line assay die Bestimmung der Dosis-Wirkungskurve des verwendeten Versuchstierkollektivs zu gleichen Teilen auf Kosten des Standards und der Untersuchungssubstanz geht.

Über die praktische Anwendung eines S.P.R.-Testes mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methodik wurde bereits kurz berichtet (Bukovics und Wohlzogen, 1952, 1953a). Die dabei erzielten Ergebnisse stellten die Vorteile sequentialem Testverfahren gegenüber den bisher gebräuchlichen Auswertungsmethoden in Evidenz.

Wesentliche Punkte, betreffend die Wahl des Testplanes und Modifikationen des orthodoxen S.P.R.-Testes — durch Abbrechen bzw. Gruppierung — wurden eingehenden theoretischen Untersuchungen unterworfen und deren Ergebnisse in Modellversuchen auf praktische Bewährung geprüft; es sei diesbezüglich auf die entsprechenden Abschnitte in der vorliegenden Arbeit verwiesen.

Welche entscheidenden Vorteile ein S.P.R.-Testplan bei der Lösung des Eingangs definierten Problems bietet, geht aus dem in der Arbeit benützten Beispiel der CG-Bestimmung hervor: Es hat bisher noch keine Methode gegeben, die eine Entscheidung über einen hypothetischen CG-Mindestgehalt in einer zu untersuchenden Substanz, bei festgelegter, vorgegebener Fehlerbreite von 80%—125% für eine Wahrscheinlichkeit von $P = 0.95$, unter Verwendung von nur 4—25 Versuchstieren zuließ.

Anhang

Beweis, daß das Mittel der durchschnittlichen Stichprobenzahl, wenn $p = p_0, p_1$, bei Verwendung des Testplanes S_{ED50} ein Minimum ist.

Die Erwartungswerte für n in p_0 und p_1 sind durch die Gleichungen gegeben (Wald, 1947):

$$Ep_0(n) = \frac{(1-a) \log \frac{\beta}{1-a} + a \log \frac{1-\beta}{a}}{p_0 \log \frac{p_1}{p_0} + (1-p_0) \log \frac{1-p_1}{1-p_0}} \quad (1)$$

$$Ep_1(n) = \frac{\beta \log \frac{\beta}{1-a} + (1-\beta) \log \frac{1-\beta}{a}}{p_1 \log \frac{p_1}{p_0} + (1-p_1) \log \frac{1-p_1}{1-p_0}} \quad (2)$$

Durch Einführen von N für den Nenner in (1) und M für den Nenner in (2) und wegen $a = \beta = \text{const.}$ ergibt sich

$$Ep_0(n) = \frac{C}{N} \quad (3)$$

und

$$Ep_1(n) = \frac{-C}{M} \quad (4)$$

Jedem Testplan S_{ED} entspricht ein Wert $1-p'$, wobei $p' = \frac{100 - ED}{100}$. Wenn y die N.E.D. von $1-p'$ sei, ergibt sich für die Werte p_0 und p_1 jedes Testplanes S_{ED} (vgl. Abb. 1 und 3):

$$p_0 = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y+0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (5)$$

$$p_1 = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y-0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (6)$$

Die Integrale in (5) und (6) lassen sich zerlegen, so daß

$$p_0 = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^0 e^{-\frac{u^2}{2}} du - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{y+0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (7)$$

und

$$p_1 = 1 - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^0 e^{-\frac{u^2}{2}} du - \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{y-0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (8)$$

Da $\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\circ} e^{-\frac{u^2}{2}} du = \frac{1}{2}$ und durch Einführen der Symbole

$$S = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\circ}^{y + 0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (9)$$

$$T = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{\circ}^{y - 0.625} e^{-\frac{u^2}{2}} du \quad (10)$$

erhält man

$$p_0 = \frac{1}{2} - S \quad (11)$$

und

$$p_1 = \frac{1}{2} - T. \quad (12)$$

Durch Ersetzen von y durch $-y$ in (9) wird $S = -T$ und durch Ersetzen von y durch $-y$ in (10) wird $T = -S$. Demnach ergibt sich für $-y$ aus (11) und (12)

$$p_0 = \frac{1}{2} + T \quad (13)$$

und

$$p_1 = \frac{1}{2} + S. \quad (14)$$

Aus den Beziehungen (11), (12), (13), (14) folgt, wie leicht durch entsprechendes Einsetzen in (1) und (2) nachgeprüft werden kann, daß $E_{p_0}(n)$ symmetrisch in Bezug auf $y = 0$ zu $E_{p_1}(n)$ ist (vgl. Abb. 6). Wenn $E_{p_0}(n) = F_0(y)$ und $E_{p_1}(n) = F_1(y)$

$$\therefore F_1(y) = F_0(-y). \quad (15)$$

Zu beweisen ist, daß $\text{Min} \frac{E_{p_0}(n) + E_{p_1}(n)}{2}$ für den Testplan $S_{ED 50}$ steht, $\therefore \text{Min} F = F_0(y) + F_0(-y)$ wenn $y = 0$.

\bar{N} sei N für $-y$; dann ergibt sich aus (3) und (15), daß

$$F = F_0(y) + F_0(-y) = \frac{C}{N} + \frac{C}{\bar{N}}.$$

Differentiation von F nach y ergibt

$$F' = F'_0(y) - F'_0(-y) \quad \therefore \quad F' = -C \frac{N'}{N^2} + C \frac{\bar{N}'}{\bar{N}^2}.$$

Zur Berechnung von N' und \bar{N}' sind p'_0 und p'_1 erforderlich;

$$p'_0 = -\frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(y+0.625)^2}{2}} = \sigma \quad \text{und} \quad p'_1 = -\frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(y-0.625)^2}{2}} = \tau.$$

Für $-y$ ist $p'_0 = \tau$ und $p'_1 = \sigma$.

N , \bar{N} , N' und \bar{N}' lassen sich nun ausdrücken als

$$N = \left(\frac{1}{2} - S\right) \log \frac{\frac{1}{2} - T}{\frac{1}{2} - S} + \left(\frac{1}{2} + S\right) \log \frac{\frac{1}{2} + T}{\frac{1}{2} + S}$$

$$\bar{N} = \left(\frac{1}{2} + T\right) \log \frac{\frac{1}{2} + S}{\frac{1}{2} + T} + \left(\frac{1}{2} - T\right) \log \frac{\frac{1}{2} - S}{\frac{1}{2} - T}$$

$$N = \sigma \log \frac{\left(\frac{1}{2} - T\right) \left(\frac{1}{2} + S\right)}{\left(\frac{1}{2} + T\right) \left(\frac{1}{2} - S\right)} + \frac{1}{2} \frac{\tau - \sigma}{\frac{1}{4} - T^2} + \frac{\sigma T - \tau S}{\frac{1}{4} - T^2} + \frac{\sigma - \tau}{\frac{1}{2} + T}$$

$$\bar{N}' = \tau \log \frac{\left(\frac{1}{2} - T\right) \left(\frac{1}{2} + S\right)}{\left(\frac{1}{2} + T\right) \left(\frac{1}{2} - S\right)} + \frac{1}{2} \frac{\sigma - \tau}{\frac{1}{4} - S^2} + \frac{\sigma T - \tau S}{\frac{1}{4} - S^2} + \frac{\tau - \sigma}{\frac{1}{2} - S}.$$

Die Forderung $F' = 0$ ist erfüllt, wenn $\sigma = \tau$ und $S = -T$, woraus $y = 0$ folgt. Daher liegt bei $y = 0$ ein Extremum vor; daß dieses das einzige und ein Minimum ist, ergibt sich aus dem Kurvenverlauf (s. Abb. 6).

Zusammenfassung

Es wird über die Anwendungsmöglichkeit eines Sequentialtestes für biologische — auf Alles-oder-Nichts Reaktionen basierende — Auswertungen berichtet. An Hand eines Beispielen (Choriongonadotropinbestimmung mittels Spermiationsstestes) wird gezeigt, wie das Problem der Testung auf einen Wirkstoffmindestgehalt durch einen Sequential Probability Ratio Test gelöst werden kann, wobei die Forderung nach minimalem Substanzverbrauch, bei festgelegten Fehlergrenzen, erfüllt wird.

Das Problem der Wahl des optimalen S.P.R.-Testplanes wurde theoretisch gelöst und Vorschläge für eine möglichste Verkürzung der Testdauer gemacht. Die Ergebnisse dieser theoretischen Untersuchungen wurden in Modellversuchen experimentell bestätigt.

Für Rat und Hilfe bei der Lösung mathematischer Probleme sind wir Herrn Doz. Dr. E. Bukovics vom III. Mathematischen Institut der Technischen Hochschule, Wien, zu großem Dank verpflichtet.

An dem gewählten Beispiel, Entscheidung über den CG-Mindestgehalt einer Untersuchungssubstanz, ergab sich: Ein Resultat kann mit 4 bis 25 Tieren in 3 bis 15 Stunden Versuchsdauer erzielt werden, wobei die Genauigkeit des Testes 80 %—125 % ($P = 0.05$) beträgt.

Summary

A method of sequential sampling is described for biological assays, relying on quantal responses, which is most efficient in testing for biological activity, at an arbitrary minimal level. Gonadotrophin assays (using the spermiation test) were taken as an example and the experimental findings were consistent with the results predicted by theory. Thus, a sequential probability ratio test, as outlined in the paper, will lead to correct assessments with a minimal number of experiments.

Résumé

Le titrage des gonadotrophines sert à exemple en décrivant l'application générale d'un test séquentiel aux dosages biologiques du caractère tout ou rien. Selon des considérations théoriques, confirmées par expériences pratiques, cette méthode est la plus efficace pour établir la présence d'un agent biologique à une concentration arbitraire ou plus; elle donne des résultats corrects avec une minimale dépense expérimentale.

Schrifttum

Bukovics, E. u. F. X. Wohlzogen, IIe Congrès Internat. Biochim., Paris 1952 — Bukovics, E. u. F. X. Wohlzogen, *Nature*, London **172** (1953 a): 1058 — Bukovics, E. u. F. X. Wohlzogen, *Acta endocrinol.* **14** (1953 b): 273 — Freeman, H. A., M. Friedman, F. Mosteller u. W. A. Wallis, *Sampling Inspection*, New York and London, 1948 — Gaddum, J. H., *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council*, No. 183; London 1933 — Schmetterer, L., *Statistische Vierteljahresschrift* **2** (1949): 101 — Wald, A., *Sequential Analysis*; New York 1947 — Wohlzogen, F. X., *Arch. exper. Path. Pharmacol.* **217** (1953): 482

Aus der Physiologischen Anstalt der Humboldt-Universität Berlin

Über die Folgen der Verwendung der Hände im gekreuzten Tastbereich

Von *Emil von Skramlik*

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 2. Dezember 1953

I. Einleitung

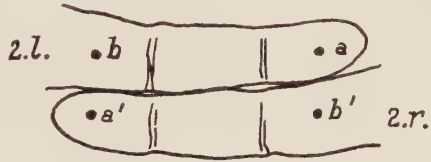
In dem uns umgebenden Raume können wir zwei Bereiche sondern, einen rechten und einen linken, die durch die Medianebene des Körpers voneinander geschieden sind. In dem rechten betätigt sich gewöhnlich die rechte, in dem linken hauptsächlich die linke Hand. Wir sprechen dann auch von einem jeder Hand zugehörigen Tastbereich, die natürlich nicht streng voneinander gesondert sind. Schließlich lehren es einfache Erfahrungstatsachen aus dem täglichen Leben, daß wir durch Übergreifen die rechte Hand auch im linken, die linke Hand auch im rechten Tastbereich gebrauchen können. Das ist indessen das Ungewöhnliche; es ergibt sich demgemäß die Frage, ob es dann nicht zu einer Störung in der Beurteilung der Anordnung und Lage der Gegenstände in unserer Umwelt kommt. Da auf diesem Gebiete m. W. keine Untersuchungen vorliegen, so habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, darüber Versuche anzustellen bzw. anstellen zu lassen. Bevor ich aber auf die eigenen Versuchsergebnisse die Sprache bringe, sei es mir gestattet, einen kurzen Überblick über die bisher auf diesem Gebiete bekannt gewordenen Tatsachen zu geben.

1923 habe ich ¹ eine merkwürdige Tasttäuschung beschrieben, der man unterliegt, wenn man die gleichen Finger der beiden Hände einander entgegenführt, bis sie sich (siehe Abb. 1) durchflechten und in einer Horizontalebene in frontal-horizontaler Richtung nebeneinander liegen. Berührt man in der angegebenen Lage der Hände auf den Volarseiten zweier benachbarter Finger gleichzeitig zwei Punkte in der Kombination aa' und bb', so erscheinen die beiden auf diese Weise abgegrenzten Strecken, die objektiv gleiche Länge aufweisen, subjektiv nicht gleich lang; die erste Strecke aa' erscheint wesentlich kleiner als die zweite bb'.

Diese Täuschung beruht darauf, daß normalerweise die Finger in einer anderen Weise im umgebenden Tastraum in Anspruch genommen werden als in dem gegebenen Falle. Hier spielt der Einfluß der Normallage der beiden Hände

eine Rolle, die offenbar auf deren Haltung beim Schreiben zurückzuführen ist. Dabei schließen die Unterarme und die Hände mit dem Körper eine Art von Dreieck ein, dessen Basis durch die Vorderseite des Brustkorbes und die Ellenbogen, dessen Spitze durch die Fingerkuppen gebildet wird, die einander nahezu berühren. Dann aber liegen die Hautstellen der Fingerkuppen einander erheblich näher als solche auf den Grundphalangen. Diese übliche Lagerung der Finger bzw. Hände führt zu der beschriebenen Täuschung, wenn wir die Finger durchflechten.

Abb. 1. Entfernungstäuschung bei der Handverlagerung von der Form II nach v. Skramlik. Es bedeuten: a, a', b, b' die Taststellen, 2. l. und 2. r. den zweiten Finger der linken bzw. rechten Hand. Bei gleichzeitigem Berühren der Punkte b und b' hat man den Eindruck einer sehr viel größeren Strecke als bei Berühren von a und a'.



In neuerer Zeit bin ich auf eine weitere Tasttäuschung gestoßen. Sie äußert sich dann, wenn man die Enden zweier objektiv gleich langer Strecken einmal in Normallage der beiden Hände, das zweitemal nach deren Überkreuzung betastet. Die Strecke, die mit überkreuzten Händen aufgenommen wird, erscheint sehr viel kleiner als die objektiv gleich lange Strecke, die man in Normalhaltung der Hände und der Finger prüft.

Diese letztere Tasttäuschung ist bisher weder beschrieben noch etwa in quantitativer Beziehung genauer verfolgt worden. Und doch ist es von Interesse, etwas über die dabei vorliegenden Verhältnisse zu erfahren, da ja das Übergreifen der Hände in den gekreuzten Tastbereich bei jeglicher Art von Arbeit sehr häufig vorkommt. So weise ich vor allem darauf hin, daß es bei der Bedienung von Maschinen, auch bei der Betätigung von Musikinstrumenten, hauptsächlich des Klaviers, eine Rolle spielt. Wenn unter diesen Bedingungen die Möglichkeit des Aufkommens von Täuschungen gegeben sind, so kann es ja leicht zu einer Körperverletzung kommen, indem die übergreifende Hand infolge der Über- oder Unterschätzung der zurückgelegten Strecke an eine falsche Stelle greift. Bei der Betätigung von Maschinen, die sich in Betrieb befinden, kann sich das recht unangenehm auswirken. Bei der Betätigung von Musikinstrumenten wird das naturgemäß keine Gefahren heraufbeschwören.

II. Eigene Untersuchungen

Die Fehlerfolge, die sich bei Verwendung der Hände im gekreuzten Tastbereich bemerkbar machen, lassen sich in verschiedener Weise untersuchen. Es sind auf diesem Gebiet eine große Anzahl von Kombinationen möglich: man kann die Strecken in verschiedener Weise zueinander anordnen, sie auch in verschiedene Entfernung zueinander bringen, endlich lassen sie sich in den drei Hauptebenen des Kopfes bzw. des Körpers lagern. Fürs erste schien es ausreichend in der Horizontalebene zu arbeiten, so daß im wesentlichen zwei Fälle der Lagerung der Strecken in Frage kommen: Einmal so, daß sie parallel zueinander frontalhorizontal ver-

laufen, das anderemal so, daß sie nebeneinander gelagert sind. Sie verlaufen wohl frontalhorizontal, grenzen aber aneinander. Die eine Strecke bildet sozusagen die Fortsetzung der anderen.

Die Aufgabe der Vp. bestand nun darin, die beiden Strecken in ihrer Länge sinnlich zu begutachten und zwar in Normalhaltung, aber auch nach Überkreuzung der Hände. Es sollte darauf ausgegangen werden, diese beiden Strecken einander gleich zu machen. Die erforderliche Länge wurde auf Meßplatten von einer Länge von 1000 mm abgegrenzt. Auf diesen Meßplatten waren nämlich mehrere Metallstäbchen verschieblich angebracht, die aus einem kleinen Rahmen hervorragten. Dieser umfaßte die Meßplatte und konnte bis auf $\pm 0,5$ mm genau eingestellt werden. Diese Genauigkeit ist beträchtlich größer als sie für die Versuche überhaupt gebraucht wird. Die Tastfläche selbst hatte ein Ausmaß von etwa $0,25 \text{ cm}^2$. Es wurden jeweils die Kuppen der zweiten bzw. dritten Finger der rechten und linken Hand beim Arbeiten benutzt. Die Versuche fanden unwissentlich statt; die Vpn. hatten ihre Augen geschlossen oder sie waren ihnen verbunden worden.

A. Bei den Versuchen der ersten Art ² bestand die Vorrichtung aus zwei parallel gelagerten Meßplatten, die auf einem Tische horizontal angeordnet waren und sich in der gewöhnlichen Arbeitsentfernung der Hände befanden. Die Meßplatten (siehe Abb. 2) verliefen frontalhorizontal parallel

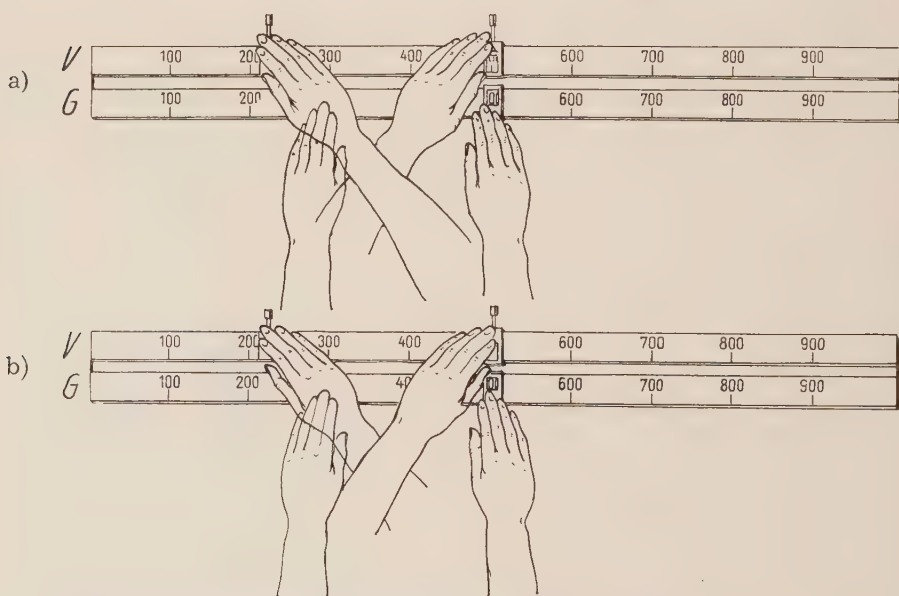


Abb. 2. Die Apparatur, die verwendet wurde, um die Tastäuscheidung bei überkreuzten Händen festzustellen. Es handelt sich um zwei Meßplatten von insgesamt je 1000 mm Länge. Die Grundstrecke (G) wird jeweils mit normal gehaltenen Händen betastet, die Vergleichsstrecke (V) mit überkreuzten Händen. Im Falle a) befindet sich die rechte Hand über der linken Hand, im Falle b) die linke Hand über der rechten.

in einer Entfernung von 7,5 cm voneinander. Man brauchte also von den Enden der einen zu den Enden der anderen Strecke nicht weit zu greifen. Befinden sich die Strecken in größerer Entfernung voneinander, so kann dadurch das Ergebnis, wie es die Untersuchungen von Heym ³ gelehrt

haben, eine Trübung erfahren⁴. Bei den Versuchen von *Heym* hat es sich nämlich unzweideutig herausgestellt, daß zwei Strecken objektiv gleicher Länge, die eine augennah und die andere augenfern, haptisch nicht gleich lang erscheinen; es erscheint vielmehr die augenferne kleiner zu sein. Will man auf subjektive Gleichheit der beiden Strecken hinausarbeiten, so muß man die augenferne objektiv größer machen als den dargebotenen augennahen Standard. Hier handelt es sich um den Einfluß der optischen perspektivischen Verkürzung, die offenbar auch beim Tasten eine Rolle spielt. Dieser macht sich aber bemerkbar, sowie die Strecken sehr stark auseinanderliegen. Man kann diesen Schwierigkeiten aus dem Wege gehen, wenn man sie nah voneinander lagert, wie es bei meinen Versuchen geschehen ist.

Auf jeder dieser beiden Meßplatten waren je zwei Taststellen verschieblich angebracht. Man hatte also die Möglichkeit, die eine Strecke nach Wunsch der Vp. größer bzw. kleiner zu gestalten. Die andere Strecke blieb selbstverständlicherweise gleich, denn sie diente als Standard. Der Halbierungspunkt der Grundstrecke befand sich in der Medianebene des Körpers. Die Hälften der Vergleichsstrecke waren nach Tunlichkeit ebenfalls symmetrisch zu dieser Ebene angeordnet.

Die Länge des Standards variierte zwischen 50 und 300 mm, in Sprüngen von je 50 mm. Die Aufnahme des Standards, der Grundstrecke, fand in Normalhaltung der Hände statt, wobei also die rechte Hand im rechten, die linke Hand im linken Tastbereich benutzt wurde. Die Vergleichsstrecke wurde mit überkreuzten Händen betastet. Es wurde eine Art von Mittel bestimmt, indem der Vp. diejenige Vergleichsstrecke einstellte, die bereits deutlich länger und diejenige, die bereits mit Sicherheit kürzer erschien als die Grundstrecke. Der ermittelte Bereich wurde dann fortlaufend eingengt und aus den Grenzwerten das Mittel bestimmt. Wie es sich schon in Vorversuchen herausgestellt hatte, war es für das Ergebnis nicht gleichgültig, ob beim Arbeiten im gekreuzten Tastbereich die rechte Hand über die linke oder aber die linke über die rechte Hand geschlagen wurde. Darnach lassen sich wieder zwei Versuchsgruppen voneinander scheiden.

Schon bei den ersten Versuchen hat sich eine merkwürdige Feststellung machen lassen: es gibt Vpn., die dieser Täuschung gleich von vorneherein erliegen, dazu kommen solche, die man erst auf diese merkwürdige Erscheinung aufmerksam machen muß, die sie aber dann in aller Deutlichkeit erleben; weiter gibt es solche, bei denen sie niemals aufkommt. Die beiden ersten Gruppen kann man zusammenziehen und sagen, daß die mit überkreuzten Händen betastete Strecke unter allen Umständen kleiner erscheint als diejenige Strecke, die in Normalhaltung der Hände haptisch beurteilt wird. Bei der zuletzt angeführten Gruppe erscheinen die beiden Strecken gleich lang, unabhängig davon, in welcher Weise sie betastet werden, ob mit überkreuzten, ob mit nicht überkreuzten Händen, ob sich beim Überkreuzen die rechte Hand über der linken Hand befindet oder ob die Hände umgekehrt gelagert sind.

Es ist von nicht geringem Interesse, darauf hinzuweisen, daß diese Täuschungen, die man auch als Entfernungstäuschungen bezeichnen und unter diese große Gruppe rechnen kann, einer quantitativen Bestimmung zugänglich sind. Wenn sich erst die Personen auf diese Art von Versuchen

eingestellt haben, so sind sie ohne weiteres in der Lage, zu jedem Standard die entsprechende Vergleichsstrecke zu ermitteln, auch werden diese Vergleichsstrecken in ihrer Länge bei Wiederholung des gleichen Versuches am selben Tage oder aber an verschiedenen Tagen sehr wenig schwanken. Es ist dies umso überraschender, als ja die Vpn. mit der Zeit dahinterkommen, daß sie einer Täuschung verfallen. Die letztere ist aber so zwingend, daß die Kenntnisaufnahme der Tatsache nicht ausreicht, um gewissermaßen im Bewußtsein die fehlerhafte Beurteilung zurückzudrängen oder aufzuheben.

In Tabelle 1 sind nun die Ergebnisse für drei Vpn. zusammengestellt, die die Täuschung in aller Deutlichkeit erlebt haben. Man kann die Beziehung Vergleichsstrecke (V) zur Grundstrecke (G) (oder Standard) aufstellen und gewinnt auf diese Weise einen Faktor f , der über das Ausmaß der Täuschung unterrichtet. Dieser Faktor schwankt individuell. Er schwankt aber auch mit der Länge der Grundstrecke und endlich mit der Art, in der der Versuch angestellt wird, je nachdem also die Vergleichsstrecke so betastet wird, daß die rechte über die linke oder die linke über die rechte Hand geschlagen wird.

Tabelle 1

Vergleichsstrecken zu der Grundstrecke G in mm. Einmal wurde die rechte über die linke Hand geschlagen (Versuchsgruppe A), das anderemal unter der linken Hand gehalten (Versuchsgruppe B), f ist der Faktor, der die Beziehung V zu G ausdrückt. Vp. bedeutet Versuchsperson.

G	Vp. 5				Vp. 6				Vp. 8			
	A		B		A		B		A		B	
	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f
50	125	2,50	70	1,40	130	2,60	155	3,10	95	1,90	85	1,70
100	185	1,85	120	1,20	205	2,05	200	2,00	180	1,80	160	1,60
150	225	1,50	170	1,13	285	1,90	275	1,84	220	1,47	210	1,40
200	280	1,40	220	1,10	340	1,70	315	1,58	285	1,43	255	1,28
250	340	1,36	290	1,16	405	1,62	380	1,52	305	1,22	300	1,20
300	390	1,30	350	1,17	450	1,50	420	1,40	350	1,17	345	1,15

Es ist nunmehr unsere Aufgabe, die einzelnen Faktoren, von denen die Beziehung Vergleichsstrecke zur Grundstrecke abhängt, systematisch zu untersuchen. Die Zahlenwerte der Tabelle 1 lehren es ohne weiteres, daß der Faktor f individuell recht beträchtlich schwankt. Wenn wir die gleiche Grundstrecke ins Auge fassen, nämlich 50 mm, so beträgt er bei Vp. 5 2,50, bei Vp. 8 1,90, d. h. es erscheint die Vergleichsstrecke halb, ja noch weniger so groß als die Grundstrecke. Demgemäß muß die Vergleichsstrecke erheblich größer gemacht werden, damit die beiden gleich erscheinen. Die genannten Zahlenwerte gelten für den Fall, daß die rechte Hand über die linke geschlagen ist (Versuchsgruppe A). Ein Gleiches, nämlich das individuelle Schwanken der Werte ist auch bei Versuchsgruppe B festzustellen.

Der Faktor f schwankt aber auch in Abhängigkeit von der Länge der Grundstrecke, und zwar ist er umso kleiner, nähert sich also umso mehr 1, je länger die Grundstrecke ist. Für Vp. 5 bewegt sich der Faktor f von 2,50 bis auf 1,30 in einer Art von parabelförmigem Abfall (siehe Abb. 3), wenn die Grundstrecke von 50 auf 300 mm anwächst. Für das Ergebnis ist es nicht gleichgültig, in welcher Weise die Hände übereinandergeschlagen werden. Im allgemeinen ist der Faktor f größer, wenn die rechte Hand über die linke geschlagen wird als umgekehrt, doch gibt es auch Abweichungen von dieser Regel. So verweise ich auf Vp. 6, bei der

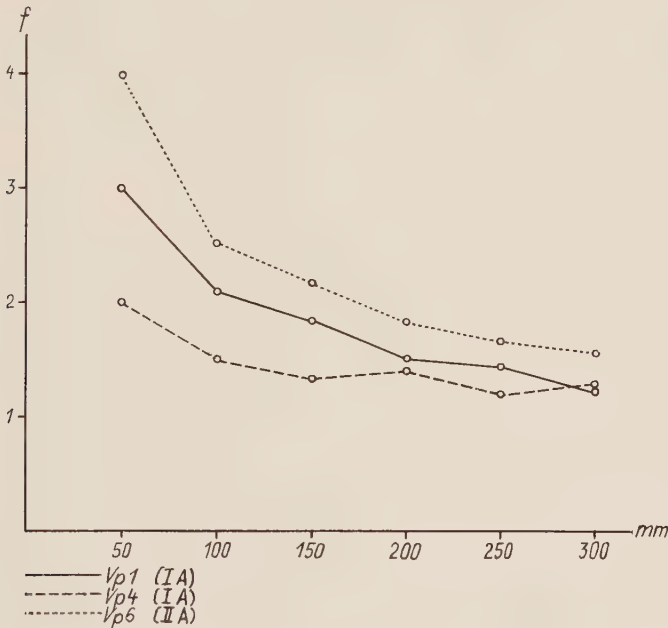


Abb. 3. Darstellung der Abhängigkeit des Faktors f von der Länge der Grundstrecke für die Vpn. 1, 4 und 6 bei Versuchen vom Typus A. In der Abszisse ist die Grundstrecke in mm eingetragen, in der Ordinate sind die Werte für f verzeichnet. Man kann erkennen, daß sich f mit zunehmender Länge der Grundstrecke asymptotisch der Abszisse nähert. Der Abfall ist der gleiche wie bei einer Parabel. Der Kurvenverlauf schwankt individuell etwas.

der Faktor f hauptsächlich bei der kleinen Versuchsstrecke viel größer ist, wenn man die linke Hand über die rechte schlägt als umgekehrt die rechte über die linke Hand.

Vor allem ist aber die Tatsache hervorzuheben, daß man die „Täuschung“ einer Messung unterwerfen kann, daß man also mit sehr geringen Abweichungen in der Lage ist, die Vergleichsstrecke so einzurichten, daß sie der Grundstrecke gleich erscheint, obgleich die haptischen Bedingungen durchaus nicht dieselben sind. Es kann niemanden überraschen, daß der Faktor f auch bei der gleichen Vp. unter sonst gleichbleibenden Bedingungen an verschiedenen Versuchstagen nicht derselbe ist; doch sind diese Schwankungen verhältnismäßig geringfügig.

Es gibt also, worauf schon hingewiesen wurde, eine Anzahl von Vpn., von denen die Täuschung sehr deutlich erlebt wird. Umso mehr hebt sich der Befund heraus, daß es Personen gibt, die diese Täuschung zu erleben nicht in der Lage sind. Ob sie die Vergleichsstrecke mit überkreuzten Händen betasten oder aber nicht, sie erscheint der Grundstrecke durchaus gleich. Dies lehren eindeutig die Zahlenwerte der Tabelle 2 für verschiedene Vpn. Hier ist der Faktor f entweder gleich 1,0 oder er über- bzw. unterschreitet diesen Zahlenwert nur in geringem Maße. Ganz besonders eindrucksvoll sind die Ergebnisse bei Vp. 9, bei der der Faktor f (Versuchsgruppe B) bloß zwischen 1,00 und 1,10 schwankt. Bei Vp. 7 bewegt er sich bei der gleichen Versuchsgruppe zwischen 0,88 und 1,00. Bei Vp. 2 waren die Schwankungen etwas größer, besonders dann, wenn man die rechte über die linke Hand tat (Versuchsgruppe A). Hier bewegte sich der Faktor f zwischen 1,00 und 1,30.

Tabelle 2

Vergleichsstrecken zu der Grundstrecke G in mm. Einmal wurde die rechte über die linke Hand geschlagen (Versuchsgruppe A), das anderemal unter der linken Hand gehalten (Versuchsgruppe B), f ist der Faktor, der die Beziehung V zu G ausdrückt. Vp. bedeutet Versuchsperson.

G	Vp. 2				Vp. 7				Vp. 9			
	A		B		A		B		A		B	
	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f	mm	f
50	65	1,30	53	1,06	55	1,10	50	1,00	55	1,10	55	1,10
100	103	1,03	85	0,85	105	1,05	90	0,90	105	1,05	100	1,00
150	185	1,23	110	0,73	170	1,13	135	0,90	175	1,17	150	1,00
200	205	1,03	150	0,75	190	0,95	175	0,88	225	1,13	205	1,03
250	250	1,00	200	0,80	240	0,96	225	0,90	255	1,02	255	1,02
300	300	1,00	260	0,87	300	1,00	300	1,00	310	1,03	305	1,02

Für die Deutung der Versuchsbefunde ergeben sich mehrfache Schwierigkeiten. Erstens muß geklärt werden, wieso der Faktor f umso größer wird, je kleiner die Grundstrecke ist. Zweitens, warum es einen Unterschied ausmacht, ob man beim Betasten der Vergleichsstrecke die rechte über die linke Hand oder umgekehrt die linke Hand über die rechte schlägt. Drittens, wieso es kommt, daß einzelne Vpn. der Täuschung verfallen, während andere sie nicht erleben.

Wenden wir uns der ersten Frage zu, so könnte man es sich von vornherein sehr gut vorstellen, daß von seiten der beiden überkreuzten Hände ein „Zug“ ausgeübt wird, der darauf hinausgeht, die Hände in ihre Normallage zurückzuführen. Daraus folgt zwangsläufig, daß die Vergleichsstrecke kleiner erscheinen muß als die Grundstrecke. Daß sich dieser Zug beiderseits auswirkt, geht aus der einfachen Tatsache hervor, daß die Medianebene des Körpers die beiden Maßstäbe genau in der Mitte traf. Die Tastpunkte waren also im großen ganzen symmetrisch zu dieser Ebene angeordnet, rechts bzw. links von ihr. Ein solcher „Zug“ erscheint

sehr wahrscheinlich; er wird und muß sich in einem scheinbaren „Schrumpfen“ der betasteten Strecke auswirken. Man müßte allerdings erwarten, daß sich dieser Zug umso stärker auswirkt, je mehr die Hände überkreuzt gehalten werden. Dies besagt mit anderen Worten, daß er umso größer wird je länger die Grundstrecke ist. Demgemäß müßte aber der Faktor f mit zunehmender Länge des Standards zunehmen. Tatsächlich ist aber das Gegenteil der Fall: der Faktor f nimmt ab, sodaß sich diese Erklärung als unzulänglich erweist.

Nun darf es nicht übersehen werden, daß bei der Überkreuzung der Hände noch weitere Erscheinungen ins Spiel treten. Je stärker der Grad der Überkreuzung ist, umso mehr gerät man bei geschlossenen Augen über die Lagerung der Hände in Verwirrung. Die rechte Hand wird vielfach als zur linken, die linke Hand als zur rechten Körperseite gehörig betrachtet. Man kann hier nicht im strengen Sinne des Wortes von einer Täuschung sprechen. Die Normalhaltung der Hände wirkt sich hierbei in einer eigenartigen Weise aus, die zu einer Verwirrung führt, die aber nur zeitweise gegeben ist. Man wird ja durch die Anspannung der Muskeln im Schulter-, auch im Ellenbogengelenk ständig daran gemahnt, daß eine Überkreuzung der Hände statthat, ganz abgesehen davon, daß uns das zeitweilige Berühren der Unterarme an der Überkreuzungsstelle, daß uns die etwas abnorme Lagerung der Hände (die Hohlhand ist jetzt nach außen und nicht wie üblich nach innen gekehrt) an diese Überkreuzung gemahnt. Man kann aber bei innerlicher Überprüfung wenigstens zeitweise dem Eindruck verfallen, als ob eine Abknickung der Arme nach außen gegeben wäre, indem sich z. B. der linke Arm dort, wo sich die Unterarme überkreuzen, im restlichen rechten Unterarm mit der rechten Hand fortsetzt. Man befindet sich also zumindest zeitweise im Unklaren darüber, wo sich in Wirklichkeit die Hände befinden und wie sie verwendet werden.

Bei dieser Gelegenheit wurde die Beobachtung gemacht, daß sich nach Überkreuzen der Arme in erster Linie Wahrnehmungen über diejenige Hand aufdrängen, welche sich dem Kopfe näher befindet. Die andere erscheint in einem gewissen Umfang zurückgedrängt, wie ganz matt gesehen, und es gehen von ihr, wenn überhaupt, nur undeutliche Meldungen ein. Man könnte von der Vorstellung ausgehen, daß diese Erscheinungen damit zusammenhängen, daß die Muskeln desjenigen Armes stärker beansprucht werden müssen, der höher gelagert ist und daß sich deshalb sein „innerliches Bild“ besonders aufdrängt. Es hat sich indessen herausgestellt, daß diese Erscheinung nicht verschwindet, auch wenn wir beide Arme gleich hoch halten, wie dies ohne Schwierigkeiten durchführbar ist, wobei dann die Muskeln der beiden Arme gleich angespannt sind.

Kehren wir nunmehr zu unserem Problem zurück, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß sich bei einem geringen Maße der Überkreuzung der Hände vor allem deren „Zug“ auswirkt, bei einem größeren Maße der Überkreuzung die Unsicherheit über die Lagerung der rechten bzw. linken Hand. Im ersten Falle überwiegt der „Zug“, im zweiten Falle

eine zeitweise aufkommende falche Beurteilung der Anordnung der Hände im Tastraum. Dann aber würde man es verstehen, daß mit Zunahme der Länge der Strecke die scheinbare Schrumpfung der betreffenden Strecke immer mehr „schwindet“ und gewissermaßen normalen Verhältnissen Platz macht.

Was die zweite Frage anbetrifft, so spielt hier offenbar die übliche Art der Verwendung der Hände im umgebenden Raume die entscheidende Rolle. Es gibt viele Leute, die eine von ihren Händen, also die rechte oder die linke, gar nicht selten im gekreuzten Tastbereich verwenden. Nach Maßgabe dieser üblichen Verwendung der einen Hand wird man es verstehen, daß sich ein Mensch mit der rechten Hand sozusagen nicht schlecht im linken, ein anderer mit der linken Hand sozusagen nicht schlecht im rechten Tastbereich auskennt. Dann aber haben wir eine Erklärung dafür, daß der Faktor f unter sonst gleichbleibenden Verhältnissen von der Art der Überkreuzung der Hände abhängt. Benutzt z. B. jemand seine rechte Hand viel im linken Tastbereich, seine linke aber nur oder doch vorzugsweise im linken, so wird der Faktor f beim Überkreuzen der rechten über die linke Hand erwartungsgemäß kleiner sein als im entgegengesetzten Falle, wenn nämlich die linke Hand über die rechte geschlagen wird.

Besonders schwierig ist es, die dritte Frage zu klären, ohne daß man zu weitgehenden Hilfshypothesen greift. Man könnte ja sagen, daß die Vp. einfach von den objektiv gegebenen Verhältnissen geleitet wird, nämlich, daß die beiden Strecken, die dargeboten werden, gleich lang sind und daß dieser Eindruck sich als so stark erweist, daß die „Täuschung“ eine Unterdrückung erfährt. Sicher spielt dieser Faktor eine sehr wichtige Rolle, denn wir wissen es ja aus einer ganzen Anzahl von Erfahrungen, daß die Dinge der Umwelt nach Ausschluß der Augen standhaft so beurteilt werden, wie man sie zuletzt gesehen hat, auch wenn der Tasteindruck dem Seheindruck widerspricht oder ihm zu widersprechen scheint. Mit dieser Annahme ist allerdings die Tatsache nicht recht zu einen, daß andere Vpn. der Täuschung selbst dann verfallen, wenn sie zuvor durch Anblicken die objektive Gleichheit der beiden Strecken festgestellt haben. Es kann aber auch so sein, daß manche Leute, ohne daß es ihnen eigens bewußt wird, beide Hände sehr viel im gekreuzten Tastbereich verwenden und nicht allein in dem jeder Hand zugehörigen. Dann aber versteht man es, daß eine Täuschung über die objektiv gegebenen Verhältnisse nicht oder nur sehr schwer aufkommen kann.

B. Etwas anders liegen die Dinge, wenn die beiden Strecken, die miteinander verglichen werden sollen, frontalhorizontal verlaufen, aber unmittelbar aneinander grenzen. In diesem Falle bleibt der Finger derselben Hand an der mittleren Taststelle liegen, die sich in der Medianebene des Körpers befindet. Der betreffende Finger kann der rechten aber auch der linken Hand angehören, der Finger der anderen Hand liegt der anderen Taststelle an. Man begutachtet nun die eine (halbe) Strecke in normaler Lage der Hände zueinander und greift dann mit der einen Hand über die festliegende hinweg. So kommt es dann, daß die rechte Hand in den

linken, oder die linke Hand in den rechten Tastbereich gelangt (siehe Abb. 4).

Objektiv haben wir vier gleich lange Strecken vor uns. Es ist

$$a = b = c = d.$$

Subjektiv erscheinen uns aber nur zwei von diesen Strecken als gleich lang, nämlich a und c . Sie stimmen mit denjenigen überein, die in Normalhaltung der Hände betastet werden, sodaß sich die eine wohl in der Medianebene des Körpers befindet, während die andere abliegt, aber in dem ihr zugehörigen Tastbereich arbeitet. Die beiden anderen Strecken (b und d), die mit überkreuzten Händen begutachtet werden, erscheinen subjektiv nicht gleich lang und zwar ist scheinbar b kleiner als a , ebenso d kleiner als c . Die scheinbare Verkleinerung der beiden Strecken b und d , die von entsprechend überkreuzten Händen betastet werden, sind in den meisten Fällen subjektiv auch nicht gleich. b erscheint nämlich zumeist kleiner als d . Es gilt also wohl die Gleichung:

$$a = c,$$

aber auch die Ungleichung:

$$b < d < a \text{ (bzw. } c)$$

Durch Täuschungen dieser Art können eigenartige Störungen herausbeschworen werden. Man beobachtet sie unabhängig von allen Gefahrenmomenten wie sie bei der Bedienung von Maschinen gegeben sind, z. B. beim Instrumentenspiel. Jeder erfahrene Klavierlehrer, jeder geübte Klavierspieler wird von solchen Erscheinungen berichten können. Gerade beim Klavierspieler ist das Übergreifen der Hände zum richtigen Verteilen der Noten nicht selten unbedingt erforderlich. Für gewöhnlich ist ja die Notenschrift schon so eingerichtet, daß der obere Teil für die rechte, der untere Teil für die linke Hand bestimmt ist. Es können

aber zum glatten Abspielen der Melodie auch andere Vorschriften in Frage kommen. Vielfach muß von der einen Hand übergegriffen werden; dann beobachtet man, daß vom Anfänger mit der Hand entweder zu weit oder zu kurz übergegriffen wird. Die Folge davon ist, daß er eine falsche Taste anschlägt. Erst ganz allmählich lernt es der Schüler, derartige Fehler zu vermeiden, wobei er sich zur Unterstützung der haptischen Leistungen vorzugsweise des Auges, vielfach auch des Ohres bedient. Mit Hilfe des Auges läßt sich ja durch Betrachtung der Tasten ganz leicht ermitteln, daß der im Klavierstück vorgeschriebene Ton nicht richtig gegriffen wurde, mit Hilfe des Ohres, daß die Klangwirkung eine ganz fremde ist, wenn daneben gegriffen wird.

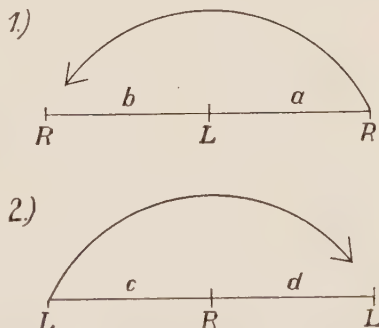


Abb. 4. Schematische Zeichnung meiner Versuchsanordnung. a , b , c , d , sind die Taststrecken. Es bedeuten: R die rechte, L die linke Hand. Eine der Hände befindet sich jeweils in der Medianebene des Körpers, die andere in dem ihr zukommenden Tastbereich. Im Falle 1.) wird die rechte über die linke Hand geschlagen, im Falle 2.) die linke über die rechte.

Jeder Klavierspieler kann sich also davon überzeugen, daß eine Änderung in der gewohnten Benutzung der beiden Hände zumindest im Anfang nicht das gewünschte Ergebnis herbeiführt. Er kann aber auch noch etwas anderes feststellen. Für gewöhnlich kommt der rechten Hand die Melodienführung, der linken die Begleitung zu. Es kann natürlich auch anders sein; ändert sich dies aber, so gerät der Klavierspieler anfänglich in eine merkwürdige Verwirrung. Wenn einmal die Melodienführung aus dem Bereich der rechten Hand in die linke übergeht, so wird zumeist zur Erleichterung des glatten Abspielens des Musikstückes ein Über- oder Untergreifen der Hände angeordnet. Dann kann aber ganz unwillkürlich eine Verwirrung aufkommen. Die linke Hand greift nämlich nach wie vor diejenige Tasten, die der Begleitung entsprechen, während die rechte Hand die Melodie weiterführt. Zu derjenigen Störung, die infolge des Übergreifens an sich hervorgerufen wird und die sich in einer Unter- bzw. Überschätzung der Strecken äußert, kommt jetzt noch etwas anderes hinzu. Jede der beiden Hände, die nun nicht mehr in dem ihr zukommenden Tastbereich arbeitet, spielt in der Weise weiter wie es ihr für gewöhnlich zukommt. Dadurch wird aber das Abspielen des Stückes gestört.

So sei hier z. B. auf die 6. Variation in dem Klavierstück von Beethoven: Variationen über die Arie „Nel cor più non mi sento“ (aus der Oper „La Molinara“ von Paisiello) hingewiesen. Hier übernimmt nämlich die rechte Hand plötzlich die Begleitung und die linke die Melodienführung. Es wird dann sehr häufig vorkommen, daß beim Üben des Stückes die rechte Hand plötzlich diejenigen Tasten anschlägt, die für die linke Hand vorgeschrieben sind und umgekehrt. Das Gleiche gilt auch für die 4. Variation der A-dur Sonate von Mozart. Hier liegen allerdings die Dinge insofern etwas günstiger, als der rechten Hand von vornherein die Begleitung zukommt, daß sie sie nicht erst im Verlauf des Stückes zu übernehmen hat. In dem Teil „A tre“ der Leitarie der Es-Dur Variationen von Beethoven hat wohl die rechte Hand weiterhin die Melodienführung, also auch dann, wenn sie in den Tastbereich der linken Hand gerät. Doch ist die Begleitung, die die übergreifende linke Hand durchzuführen hat, von großer Bedeutung für die Klangwirkung. Infolgedessen kommt es auch da sehr leicht zu einer Verwirrung in Bezug auf das Anschlagen der Tasten. Bleibt dagegen die Melodienführung bei der rechten Hand auch nach dem Übergreifen, wie z. B. im 1. Satz von Haydns Es-Dur Sonate, so macht sich diese Art von Störung nicht bemerkbar. Es ist dies der klarste Ausdruck dafür, daß zweierlei Vorgänge störend ineinandergreifen können, einmal ein fehlerhaftes Übergreifen, sodann eine Vertauschung von Melodie und Begleitung.

Es hat sich als notwendig herausgestellt, die hier erwähnten Entfernungstäuschungen einer eingehenden messenden Untersuchung zu unterwerfen⁵. Bei diesen Untersuchungen wurde eine Vorrichtung benutzt, wie sie in Abb. 5 wiedergegeben ist.

Sie besteht im wesentlichen aus einer Meßplatte von 1000 mm Länge, auf der sich verschieblich drei Taststellen befinden, die in verschiedener Weise benutzt werden können. Die mittlere (2) wird in der Medianebene des Körpers eingestellt, die beiden anderen (3 bzw. 1) rechts bzw. links davon in verschiedener Entfernung von 2. Das Abtasten kann nun in zweierlei Weise vor sich gehen. Einmal geschieht dies (siehe Abb. 5a) so, daß sich auf der Taststelle 2, die ja in der Medianebene des Körpers gelagert ist, die linke, auf der Taststelle 3 die rechte Hand befindet. Dann wird nach Aufnahme der Strecke die rechte Hand von 3 nach 1 gebracht. Demgemäß wird die Strecke zwischen 2 und 3 bei nor-

maler Handhaltung, die Strecke zwischen 1 und 2 mit überkreuzt gelagerten Händen betastet. Das Abtasten kann aber auch so vor sich gehen, daß sich auf der Taststelle 2 die rechte Hand befindet, wobei die letztere in der Medianebene des Körpers verbleibt. Der Taststelle 1 liegt die linke Hand an. Nun wird die linke Hand von 1 nach 3 gebracht, demgemäß erfolgt die Überprüfung der Strecke zwischen 1 und 2 mit normal gelagerten Händen, die Überprüfung der Strecke zwischen 2 und 3 mit überkreuzten Händen, wobei sich in diesem Falle die linke Hand über der rechten befindet (siehe Abb. 5b). Diejenige Strecke, die in Normalhaltung der Hände betastet wird, wird als die sogenannte Grundstrecke (G), die mit überkreuzten Händen betastete als Vergleichsstrecke (V) bezeichnet.

Die Länge der Grundstrecke schwankte zwischen 50 und 400 mm in Sprüngen von 50 mm. Auch in diesem Falle wurde eine Art von Mittel bestimmt, indem der VI. diejenige Vergleichsstrecke einstellte, die schon etwas länger, und diejenige, die schon etwas kürzer erschien als die Grundstrecke. Der ermittelte Bereich wurde dann entsprechend eingengt.

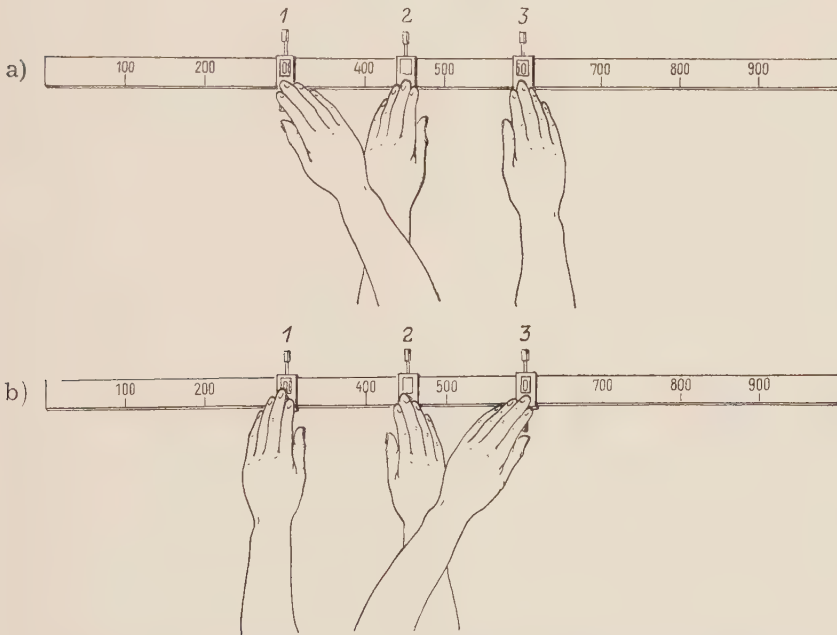


Abb. 5. Die Apparatur, die verwendet wurde, um die Tasttätigkeit bei überkreuzten Händen aufkommen zu lassen. Es handelt sich um eine Meßplatte von insgesamt 1000 mm Länge. Dabei wird die eine Strecke mit normal gehaltenen Händen, die zweite mit überkreuzt gehaltenen Händen betastet. 1, 2 und 3 sind die Taststellen, 2 befand sich jeweils in der Medianebene des Körpers. Oben: Es wird die rechte Hand über die linke geschlagen; unten: Es wird die linke Hand über die rechte geschlagen.

Nunmehr sollen die Versuchsergebnisse besprochen werden. Sie sind in Tabelle 3 für drei Vpn. zusammengestellt. Es zeigt sich dabei unzweideutig, daß die Vergleichsstrecke erheblich größer gemacht werden muß, um der Grundstrecke gleich zu erscheinen. Über das Ausmaß der Täuschung gibt wieder der Faktor f Aufschluß, der einmal individuell, weiter mit der Länge der Grundstrecke und endlich mit der Art und Weise des Versuches schwankt, je nachdem die rechte über die linke Hand geschlagen wird oder umgekehrt die linke über die rechte.

Aus Tabelle 3 gehen die individuellen Schwankungen in der Größe des Faktors f ohne weiteres hervor. So betrug er für die Versuchsgattung A bei der Vp. 2 2,80, bei der Vp. 3 1,80, wenn man die Werte für eine Grundstrecke von 50 mm in Betracht zieht. Ebenso ausgeprägt sind die Schwankungen von f bei der Versuchsgattung B. Je größer die Grundstrecke ist, umso kleiner wird der Faktor f . Es gilt dies sowohl für die Versuchsgruppe A wie B. So beobachtet man für Vp. 2 (Versuchsgruppe A) einen Abfall von f von 2,80 bis 1,07, wenn die Grundstrecke von 50 auf 400 mm zunimmt. Wenn nicht für alle Vpn. die Werte zwischen 50 und 400 mm eingetragen sind, so hängt dies in erster Linie damit zusammen, daß das Überschlagen der Hände wegen der Kürze der Arme nicht in entsprechendem Umfange durchgeführt werden konnte. Meist ergeben sich Schwierig-

Tabelle 3

Vergleichsstrecken (V) zu Grundstrecke (G) in mm. Einmal wurde die rechte Hand über die linke geschlagen (Versuchsgruppe A), das anderemal die linke über die rechte (Versuchsgruppe B). f ist der Faktor, der die Beziehung V/G ausdrückt. Vp. bedeutet Versuchsperson.

G	Vp. 1					Vp. 2					Vp. 3				
	A		B			A		B			A		B		
	mm	f	mm	f		mm	f	mm	f		mm	f	mm	f	
50	105	2,10	105	2,10		140	2,80	130	2,60		90	1,80	95	1,90	
100	160	1,60	130	1,30		200	2,00	220	2,20		170	1,70	160	1,60	
150	215	1,43	175	1,17		230	1,51	270	1,80		220	1,47	210	1,40	
200	260	1,30	225	1,13		230	1,15	290	1,45		280	1,40	265	1,33	
250	260	1,04	270	1,08		280	1,12	342	1,37		310	1,24	300	1,20	
300	305	1,02	310	1,03		330	1,10	380	1,26		—	—	—	—	
350	—	—	—	—		370	1,06	420	1,20		—	—	—	—	
400	—	—	—	—		430	1,07	470	1,17		—	—	—	—	

keiten, wenn die Länge der Grundstrecke 300 mm übersteigt. Zuletzt macht es für die Größe f etwas aus, ob beim Versuch die rechte Hand über die linke oder die linke über die rechte Hand geschlagen wird. Nur in einigen Fällen waren die Werte einander gleich, wenn auch nicht etwa ausnahmslos für alle Längen der Grundstrecke (man vergleiche hier die Zahlenwerte für Vp. 1 und 3). Bei Vp. 2 sind schon ganz bestimmte Abweichungen in der Größe des Faktors f gegeben, je nachdem die rechte Hand über die linke bzw. die linke Hand über die rechte geschlagen wurde.

Bisher konnten keine Vpn. festgestellt werden, die etwa den gleichen sinnlichen Eindruck hatten, unabhängig davon, ob die Strecke mit überkreuzten Händen beurteilt wurde oder bei Normalhaltung der Hände. Auch wenn man sich sehr vorsichtig ausdrückt, so muß man aufgrund der bisher vorliegenden Erfahrungen sagen, daß die Täuschung in der von Fritz untersuchten Form weniger häufig auftritt als in der von Apel untersuchten. Womit dies zusammenhängt, läßt sich vorerst nicht entscheiden. Es bedarf dies vielmehr weiterer Untersuchung.

Kehren wir nunmehr zu den eingangs angestellten Betrachtungen zurück, so ergibt es sich, daß das sogenannte Übergreifen der Hände wie es bei der Bedienung eines Musikinstrumentes, vor allem eines Flügels oder Klaviers unbedingt erforderlich ist, häufig zu recht schwerwiegenden Täuschungen Anlaß gibt. Es handelt sich um eine falsche Beurteilung der Entfernung, die erst allmählich durch fortdauernde Übung beseitigt werden kann. Die Unterlagen für diese Täuschung sind vor allem gewohnheitsmäßig bedingte Vorgänge, indem doch für gewöhnlich jede Hand in ihrem eigenen Tastbereich benutzt wird und nicht im gekreuzten.

Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, eigentümliche Tasttäuschungen einer messenden Analyse zu unterwerfen. Sie beruhen darauf, daß haptisch im unwissentlichen Versuch eine mit überkreuzten Händen betastete Strecke sehr viel kleiner erscheint als eine in Normalhaltung der Hände überprüfte. Im ersten Falle arbeitet jede Hand im gekreuzten, im zweiten in dem ihr zugehörigen Tastbereich.

Man kann die Täuschung in zweierlei Weise einer sinnlichen Analyse unterziehen; einmal so, daß man zwei Strecken beurteilen läßt, die in einer Horizontalebene frontalhorizontal parallel zueinander verlaufen in einer Entfernung von 7,5 cm voneinander, zum zweiten so, daß die beiden Strecken wohl einen frontalhorizontalen Verlauf in der Horizontalebene aufweisen, daß sie aber aneinandergrenzen.

Bei der ersten Art von Versuchen hat es sich gezeigt, daß von vielen — durchaus aber nicht von allen Personen — die mit überkreuzten Händen betastete Strecke sinnlich kleiner erscheint als die in Normalhaltung der Hände überprüfte, obgleich beide objektiv gleich lang sind. Man kann nun darauf hinausarbeiten, diese beiden Strecken einander sinnlich gleich zu gestalten. Dazu ist es erforderlich, die Vergleichsstrecke größer zu machen.

Im zweiten Falle wird, soweit es sich bis jetzt beurteilen läßt, ausnahmslos von allen Vpn. die mit überkreuzten Händen betastete Strecke kleiner angesehen als die in Normalhaltung der Hände überprüfte.

Über das Ausmaß der Täuschung gibt der Faktor f Auskunft, die Beziehung zwischen Vergleichs- und Grundstrecke. Er schwankt in beiden Fällen individuell. Er schwankt weiter in Zusammenhang mit der Länge der Grundstrecke: Je länger diese ist, umso kleiner ist er. Endlich schwankt er mit der Versuchsort, je nachdem die rechte Hand über die linke oder umgekehrt die linke Hand über die rechte geschlagen wird.

Es werden einige Möglichkeiten für die Erklärung dieser Tasttäuschung gegeben, die ja in jeder Form, besonders aber in der zweiten bei der Bedienung von Maschinen, bei der Bedienung von Musikinstrumenten eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Im Prinzip handelt es sich um Entfernungstäuschungen, die darauf beruhen, daß das Verwenden der Hände im gekreuzten Tastbereich zumeist etwas Ungewöhnliches darstellt.

Als ein einfaches, aber nicht unwichtiges Ergebnis scheint mir aus den Untersuchungen hervorzugehen, daß die Täuschungen alle auf einer Normalhaltung der Arme beim Arbeiten beruhen. Ob wir die Hände zum Schreiben, zum Greifen oder zu irgendwelchen anderen Arbeiten benützen, ist für dieses Ergebnis völlig gleichgültig. Diese Normalhaltung ist so verankert, daß es sofort zu Täuschungen kommen muß, sowie wir sie aufgeben.

Summary

The author describes certain phenomena, basing on a delusion of the touch sense. They are attributed to the fact that the hands are not used in the normal way, i. e. within their proper range of touch, but rather in the crosswise range.

It is possible to submit these delusions to a strict analysis. Their degree of importance is defined by the factor „f“ which is the ratio between the length of the line of comparison, producing the illusive impression of being of the same length and that of the original straight line.

Résumé

L'auteur décrit des erreurs du toucher provenant de ce que les mains ne sont pas mises en action dans leur propre région du toucher, mais en sens croisé. Ces erreurs peuvent être soumises à une analyse serrée. Le facteur f. nous indique leur importance par la relation entre la ligne de comparaison qui semble être égale à ligne de base et la ligne de base.

Schrifttum

1 v. Skramlik, E., Klin. Wschr. 2, Nr. 29 u. Pflügers Arch. 201 (1923): 250. Zusammenfassende Darstellung in: Psychophysiologie der Tastsinne. Leipzig 1937 Bd. II — 2 Die Untersuchungen wurden unter meiner Leitung durch meinen Schüler Fritz, J. durchgeführt und in einer Abhandlung „Über Täuschungen bei Verwendung der Hände im gekreuzten Tastbereich“, I. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1951, niedergelegt — 3 Heym, H., „Über das beidhändige Tastmaß“. I. Zschr. Sinnesphysiol. 65 (1934): 166 — 4 Vergleiche hier auch die Untersuchungen von Faltin, G. „Über die haptische Beurteilung von Streckenlängen“. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1952 — 5 Dies ist unter meiner Leitung durch meinen Schüler Apel, K., geschehen, der die Untersuchungen sehr sorgfältig anstellte und über sie in einer Abhandlung „Über Täuschungen bei Verwendung der Hände im gekreuzten Tastbereich“, II. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1952, berichtet hat.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schriftumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schriftumangaben von Büchern folgen auf den Verfasseramen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von **T a b e l l e n** soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten müssen dem Verfasser berechnet werden.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Oscar Rothacker

Buchhandlung und Antiquariat für Medizin und Naturwissenschaften

Berlin W 30, Budapester Straße 46 (West-Berlin)

liefert

Ihnen alle in- u. ausländischen Bücher und Zeitschriften und

kauft

ganze Bibliotheken, wichtige Monographien
und Zeitschriftenreihen

Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

Unter Mitarbeit von zahlreichen Fachgenossen herausgegeben von
EMIL ABDERHALDEN

Ein für jeden wissenschaftlichen Arbeiter unentbehrliches Methodenwerk ist das von Emil Abderhalden geschaffene Handbuch auch heute noch. Die noch immer anhaltende Nachfrage nach den Lieferungen und Bänden, nach ganzen Abteilungen und vollständigen Reihen war dem Verlag Anlaß, die fehlenden, zum Teil im Kriege zerstörten Bogen ersetzen zu lassen, so daß nicht nur vollständige Reihen, sondern auch fast alle

Bände und Lieferungen einzeln käuflich

sind. Angebote bitten wir mit Angabe der gesuchten Abteilungen oder Bände bei den Fachbuchhandlungen anzufordern.

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme in Tabellenform

Von Prof. Dr. K. E. Rothschuh, Münster

VIII, 122 Seiten. Gr. 8°. Kartoniert DM 16.—

In 2170 Stichworten gibt der Autor mit dieser Entwicklungsgeschichte der physiologischen Einzelprobleme einen Überblick über das allmähliche Fortschreiten der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Verlauf der Jahrhunderte. Vom Jahre 1500 an bis in unsere Zeit ist der Gang der Entwicklung festgehalten, wobei der Stoff nach der aus den Lehrbüchern bekannten Entwicklung gegliedert wurde (Blut, Atmung, Herz, Kreislauf usw.). Für jede Einzelangabe sind Jahr, Autor und Veröffentlichungsort angeführt.

„Rothschuh hat es meisterhaft verstanden das Wesen dieser Arbeiten zusammenzufassen. Ich möchte die Tabellen nicht nur dem Fachphysiologen, sondern allen denen empfehlen, die sich ohne viel Zeitaufwand kurz darüber orientieren wollen, wie unsere heutigen Auffassungen entstanden sind.“

(Berichte über die gesamte Biologie)

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN